

(19) 日本特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-220338

(P2002-220338A)

(43)公開日 平成14年8月9日 (2002.8.9)

(51) Int.Cl.⁷
 A 6 1 K 31/4402
 31/407
 31/415
 31/4155
 31/424

識別記号

F I
 A 6 1 K 31/4402
 31/407
 31/415
 31/4155
 31/424

マークト⁸(参考)
 4 C 0 3 3
 4 C 0 5 0
 4 C 0 5 5
 4 C 0 6 3
 4 C 0 6 4

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 194 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2001-18755(P2001-18755)

(22)出願日

平成13年1月26日 (2001.1.26)

(71)出願人 000005072

萬有製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

(72)発明者 端山 俊

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
式会社つくば研究所内

(72)発明者 林 恵子

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
式会社つくば研究所内

(72)発明者 本間 光貴

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
式会社つくば研究所内

最終頁に続く

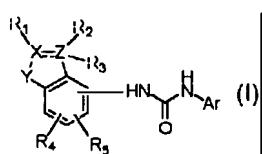
(54)【発明の名称】 ピアリールウレア化合物又はその塩を有効成分として含有するCd k 4及び/又はCd k 6阻害剤

(57)【要約】

【構成】本発明は、一般式 (I)

の治療を目的とするCd k 4及び/又はCd k 6阻害剤等を提供することができる。

【化1】



[式中、Arは、含窒素複素芳香環基、X及びZは、炭素原子等、Yは、CO等、R₁は、水素原子等、R₂及びR₃は、水素原子等、R₄及びR₅は、水素原子等を示し、式

【化1】

は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩を有効成分として含有するCd k 4及び/又はCd k 6阻害剤に関するものである。

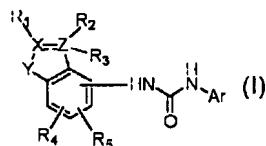
【効果】本発明によれば、本発明化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍

(2) 002-220338 (P 2002-220338A)

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

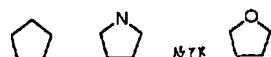
【化1】



〔式中、Arは、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、

1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式：Y₁—W₁—Y₂—R_p (式中、R_pは、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【化2】



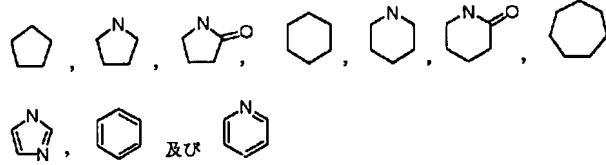
からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジ

ニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、ビペラジニル基、ビペリジニル基、ビロリジニル基、ビロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、W₁は、単結合、酸素原子、硫黄原子、S、O、SO₂、NR_q、SO₂NR_q、N(R_q)SO₂NR_r、N(R_q)SO₂、CH(OR_q)、CONR_q、N(R_q)CO、N(R_q)CONR_r、N(R_q)COO、N(R_q)CSO、N(R_q)COS、C(R_q)=C、R_r、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)N、R_q、OC(S)NR_q、SC(O)、SC(O)NR_q又はC(O)O (ここにおいて、R_q及びR_rは、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、Y₁及びY₂は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜

(3) 002-220338 (P 2002-220338A)

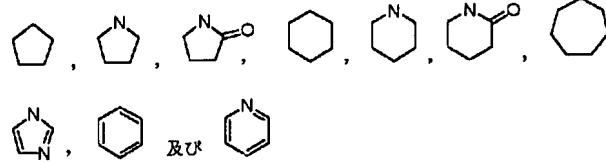
1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、

2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキル



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は

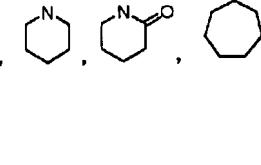
3) 式： $Y_1 - W_1 - Y_2 - R_p$ (式中、 Y_1 、 W_1 、 Y_2 及び R_p は前記の意味を有する) で表される置換基が結合



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、X及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、 R_1 又は R_2 及び/若しくは R_3 と一緒になって、CH又は窒素原子、Yは、CO、SO又は SO_2 、 R_1 は、水素原子若しくは式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ (式中、 R_s は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソイントドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリ基、フリル基、フラン基、トリアゾリ基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳

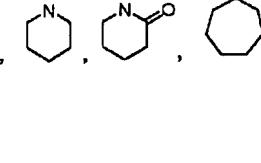
アミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、

【化3】



する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、

【化4】

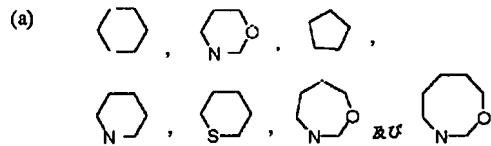


香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、SO、 SO_2 、 NR_t 、 SO_2NR_t 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_t$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又はC(O)O(ここにおいて、 R_t 及び R_u は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル

(4) 002-220338 (P2002-220338A)

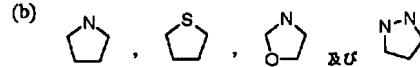
基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、Y₃及びY₄は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₃—W₂—Y₄—R_s (式中、R_s、W₂、Y₃及びY₄は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、R₂及びR₃は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式：Y₃—W₂—Y₄—R_s (式中、R_s、W₂、Y₃及びY₄は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、R₂及びR₃の何れか一方が、R₁及びXと共に一緒になって形成する、

【化5】



並びに

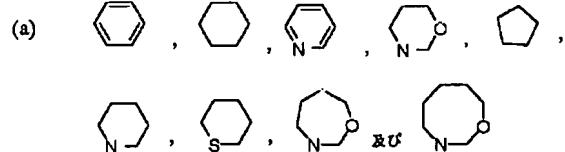
【化6】



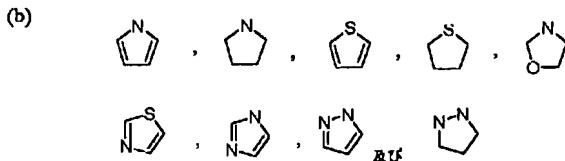
からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合するZ、R₁及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₁—W₁—Y₂—R_p (式中、R_p、W₁、Y₁及びY₂は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピ

(5) 002-220338 (P 2002-220338A)

リダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアシアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並



並びに



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、R₄及びR₅は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式：Y₃—W₂—Y₄—R₅（式中、R₅、W₂、Y₃及びY₄は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₃—W₂—Y₄—R₅（式中、R₅、W₂、Y₃及びY₄は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異

びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合してもよい、

【化7】

【化8】

なる置換基を有してもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式

【化9】

は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩を有効成分として含有するCdk4及び/又はCdk6阻害剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な、芳香環又は複素芳香環が二置換したビアリールウレア誘導体又はその塩を有効成分として含有するCdk4及び/又はCdk6阻害剤としての用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「Cdk」という。）ファミリーと呼ばれるセリン/スレオニンキナーゼによって制御されており、Cdkがその酵素活性を発現するにはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成しており、それぞれのCdk分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進

(6) 002-220338 (P2002-220338A)

行を制御していると考えられている。例えばDタイプサイクリンは、Cdk4あるいはCdk6と結合してG1期の進行を、サイクリンE-Cdk2はG1/S境界を、サイクリンA-Cdk2はS期の進行を、さらにサイクリンB-Cdk2はG2/Mの進行をそれぞれ制御している。なお、DタイプサイクリンにはD1、D2、D3と3つのサブタイプが知られている。更に、Cdkの活性はサイクリンとの結合のみならず、Cdk分子のリン酸化/脱リン酸化、サイクリン分子の分解及びCdk阻害蛋白質との結合により制御されていると考えられている[アドバンス・キャンサー・リサーチ(Advance Cancer Res.)、第66巻、181-212頁(1995年);カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー(Current Opin. Cell Biol.)、第7巻、773-780頁、(1995年);ネイチャー(Nature)、第374巻、131-134頁、(1995年)]。

【0003】哺乳動物細胞におけるCdk阻害蛋白質は、構造・性質の違いからCip/KipファミリーとINK4ファミリーの2種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk複合体を阻害するのに対し、後者はCdk4、Cdk6と結合してこれらを特異的に阻害する。[ネイチャー(Nature)、第366巻、704-707頁、(1993年);モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、第15巻、2627-2681頁、(1995年);ジーンズ・アンド・デベロブメント(Genes Dev.)、第9巻、1149-1163頁(1995年)]

【0004】前者の代表例には例えばp21(Sdi1/Cip1/Waf1)が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物p53によりRNA転写が誘導される[ジーンズ・アンド・デベロブメント(Genes Dev.)、第9巻、935-944頁(1995年)]。

【0005】一方、例えばp16(INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2)は後者に属するCdk阻害蛋白質の1つである。p16遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体9p21に存在し、実際、臨床においてp16遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている[ネイチャー・ジェネティクス(Nature Genet.)、第8巻、27-32頁、(1994年);トレンド・イン・ジェネティクス(Trends Genet.)、第11巻、136-140頁、(1995年);セル(Cell)、第85巻、27-37頁、(1996年)]。

【0006】それぞれのCdkは細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化することで細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫(RB)蛋白質

はもっとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB蛋白質はG1期からS期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1後期からS初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリンD-Cdk4/Cdk6複合体、次いでサイクリンE-Cdk2複合体が担っていると考えられている。RB蛋白質が高リン酸化体になるとそれまでG1前期に低リン酸化体RBと転写因子E2Fによって形成されていた複合体が解離する。その結果E2Fが転写活性体になると共にRB-E2F複合体によるプロモーター活性の抑制が解除され、E2F依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2Fとそれを抑制するRB蛋白質、さらにRB蛋白質の機能を抑制的に制御するCdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節するCdk阻害蛋白質およびDタイプサイクリンからなるCdk-RB経路が、G1期からS期への進行を制御する重要な機構ととらえられている[セル(Cell)、第58巻、1097-1105頁、(1989年);セル(Cell)、第65巻、1053-1061頁、(1991年);オンコジーン(Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年);カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー(Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年);モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、第18巻、753-761頁、(1998年)]。実際にE2Fの結合DNA配列は例えばS期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子の上流に存在しており、このうちの複数の遺伝子でE2F依存的にG1後期からS初期にかけて転写が活性化されることが報告されている[ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第9巻、2179-2184頁、(1990年);モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、第13巻、1610-1618頁、(1993年)]。

【0007】Cdk-RB経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的p16の欠失やサイクリンD1高発現やCdk4高発現や機能的RB蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている[サイエンス(Science)、第254巻、1138-1146頁、(1991年);キャンサー・リサーチ(Cancer Res.)、第53巻、5535-5541頁、(1993年);カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー(Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年)]。これらは、いずれもG1期からS期への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らかである。

【0008】Cdkファミリー阻害作用を有する公知の

(7) 002-220338 (P2002-220338A)

化合物としては、例えば flavopiridol (フラボピリドール) に代表される一連のクロモン誘導体が知られている。(WO97/16447, 98/13344)。

【0009】また、本発明の化合物に構造的に近似する先行技術としては、例えばWO96/25157公報(引例A)、WO97/29743公報(引例B)、米国特許第5696138号公報(引例C)及び特開平2-115176号公報(引例D)が挙げられる。

【0010】引例A及び引例Bには、アリール基がN-及びN'-置換したウレア又はチオウレア誘導体が開示されている。しかしながら、引例A及び引例Bに記載されたアリール基と本発明の含窒素複素芳香環基とは化学的に構造が全く異なるので、引例A及び引例Bに記載の化合物は、本発明とは直接には関係がない化合物であると言える。さらには引例A及び引例Bに記載の化合物の用途は、ケモカイン受容体拮抗物質に係り、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病等に対する疾患治療剤を目的とするものであり、本発明の用途とは全く関連性のないものである。

【0011】引例Cには、1個の窒素原子を有してもよい芳香環基および縮合してもよいベンゼン環基を有するウレア又はチオウレア誘導体が開示されている。しかしながら、引例Cの発明の主たる化合物は、2つのフェニル基がN-及びN'-置換したウレア誘導体であり、僅かに明細書第3欄(第11行目、第13行目及び第26行目)、第5欄(第17行目及び第19行目)、第7欄(第13行目及び第15行目)、第17欄(第24行目及び第42行目)、第20欄(下から14行目)等には、何れの箇所においても記載が共通する、ピリジル基がN'-置換した3種類のウレア化合物が記載されているにすぎない。なお、このウレア化合物のN-置換基は、全てフェニル基であり、本発明化合物とは、化学構造が全く異なる。また引例Cの化合物において、N-置換基が縮合ベンゼン環となる場合、縮合部分は、飽和であっても不飽和であってもよいと定義されているものの、縮合環部分の置換基は言及されておらず、無置換の縮合環と解され(本発明は、オキソ基を有する)、さらに引例Cの具体的な開示を見る限り、縮合ベンゼン環の開示例はナフチル基に限定されていることから、引例Cの化合物は本発明の化合物とは化学構造が異なり、両発明は直接関係ないものであると言える。

【0012】さらには引例Cに記載の化合物の用途は、第16欄に記載されているように、カリウムチャネル活性化物質に係り、例えばカリウムチャネル依存性の痙攣、喘息、虚血等に対する疾患治療剤を目的とするものであり、本発明の用途とは全く関連性のないものである。

【0013】引例Dには、実施例7において、トリアジン基がN-置換し、9-フルオレノン基がN'-置換し

た尿素化合物が開示されている。

【0014】しかしながら、引例Dの発明は、放射性感受性組成物、即ち感光剤に係る発明であって、本発明とは発明の属する技術分野が全く異なる発明である上、前述の実施例7以外に類似する化合物は何ら言及されていない。その理由は、引例Dの化合物は、トリアジン核を基本骨格とし、光開始性部分がフルオレノン基を含む十数種類の置換基が採用され、トリアジン核に光開始性部分を連結させている基として、尿素を含む十数種の連結基の組合せが列挙されている関係で、様々な構造の化合物群が例示されているからである。従って、本発明の化合物及び本発明の用途は、実施例7の化合物を含めて引例Dの記載に基づいて、何ら想到できないものであり、引例Dは本発明とは直接関係しない発明であると言える。

【0015】したがって、本発明は、文献未記載の新規な化合物及び新規な用途に関する発明であって、上記引例AないしDに基づいては容易になし得ない発明である。

【0016】また、現在のところ、Cd k 6阻害剤は具体的には知られていない。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】上述したとおり、Cd k ファミリー阻害作用を有する化合物には、クロモン誘導体が挙げられるが、これらの化合物のCd k 4に対する阻害活性は、十分ではなく、一層阻害活性の高い化合物、さらに例えばCd k 6等に対する異質な阻害活性を併せ持った新たな化合物を有効成分として含有するCd k 4及び/又はCd k 6阻害剤求められている。

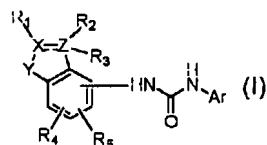
【0018】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れたCd k 4阻害作用又はCd k 6阻害作用を有する化合物を提供することを目的として、鋭意研究した結果、ビアリールウレア骨格を有する新規な化合物がCd k 4及び/又はCd k 6阻害作用を発揮することを見出し、本発明を完成した。

【0019】本発明は、一般式(I)

【0020】

【化10】



[式中、Arは、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選

(8) 002-220338 (P 2002-220338A)

択される含窒素複素芳香環基であって、(1)低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式: $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ (式中、 R_p は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【0021】

【化11】

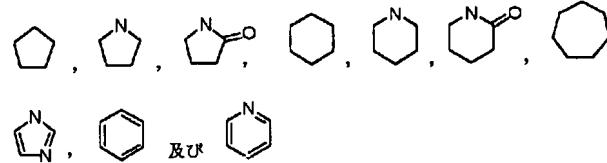


からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサグリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、

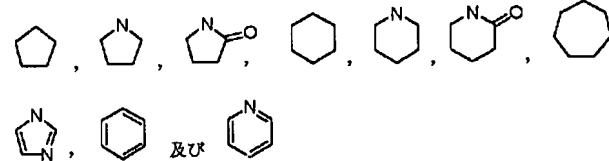
モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 S 、 O 、 SO_2 、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=C$ 、 R_r 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、(2)低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル

(9) 002-220338 (P 2002-220338A)

アミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は(3)式: $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ (式中、 Y_1 、 W_1 、 Y_2 及び R_p は前記の意味を有する)で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、 X 及び Z は、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、 R_1 又は R_2 及び/若しくは R_3 と一緒にになって、 CH 又は窒素原子、 Y は、 CO 、 SO 又は SO_2 、 R_1 は、水素原子若しくは式: $Y_3-W_2-Y_4-R_g$ (式中、 R_g は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ビリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリ基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリ基、ベンゾフランニル基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリ基、フリル基、フランニル基、トリアゾリ基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフランニル基、ビペラジニル基、ビペリジニル基、ビロリジニル基、ビロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環

(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にになって、

【0022】

【化12】

する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にになって、

【0023】

【化13】

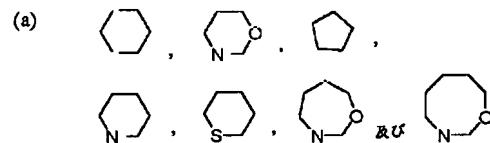
基、 W_2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 NR_t 、 SO_2NR_t 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_t$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_t 及び R_u は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群よ

(特許番号) 102-220338 (P 2002-220338A)

り選択される置換基又は該置換基を適宜 1 ないし 3 個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、Y₃ 及び Y₄ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式: Y₃ - W₂ - Y₄ - R₉ (式中、R₉、W₂、Y₃ 及び Y₄ は、前記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜 1 ないし 3 個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、X と共に窒素原子を形成し、R₂ 及び R₃ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式: Y₃ - W₂ - Y₄ - R₉ (式中、R₉、W₂、Y₃ 及び Y₄ は、前記の意味を有する) で示される置換基であるか、R₂ 及び R₃ の何れか一方が、R₁ 及び X と共に一緒になって形成する。

【0024】

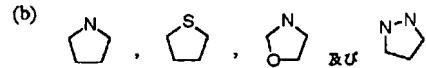
【化14】



並びに

【0025】

【化15】

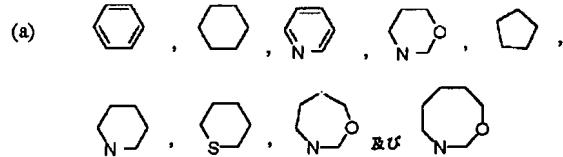


からなる群より選択される飽和の 5 員ないし 8 員環基に

おいて、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに 5 員ないし 7 員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合する Z と共にオキソ基を形成するか、若しくは結合する Z、R₁ 及び X と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有してもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式: Y₁ - W₁ - Y₂ - R_p (式中、R_p、W₁、Y₁ 及び Y₂ は、前記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜 1 ないし 3 個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜 1 ないし 3 個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒド

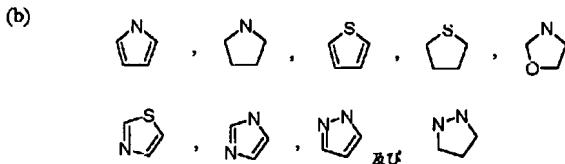
(特 1) 02-220338 (P 2002-220338A)

ロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族



並びに

【0027】



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、R₄及びR₅は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式：Y₃—W₂—Y₄—R₅（式中、R₅、W₂、Y₃及びY₄は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₃—W₂—Y₄—R₅（式中、R₅、W₂、Y₃及びY₄は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式

【0028】

【化18】

複素環基からなる群より選択される環と縮合していてよい、

【0026】

【化16】

【化17】

は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩を有効成分とするCdk4及び/又はCdk6阻害剤としての用途に関するものである。

【0029】次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

【0030】含窒素複素芳香環基とは、少なくとも1個の窒素原子を有する芳香環基を示し、上記窒素原子の他、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種又はそれ以上のヘテロ原子を有する芳香環基を示す。具体的には、例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾオキサゾリル等が挙げられ、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基又はイミダゾリル基等が好ましく、特に例えばピリジル基又はピラゾリル基等が特に好ましい。

【0031】低級アルキル基としては、炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、ブチル基等が好適である。

【0032】ハロゲン原子とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0033】低級アルカノイル基としては、カルボニル基に炭素数1ないし5個よりなるアルキル基が置換した

(特 2) 102-220338 (P 2002-220338A)

基が好ましく、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基、プロピオニル基、ビバロイル基等が好ましい。

【0034】低級アルカノイルオキシ基とは、酸素原子に上記の低級アルカノイル基が置換した基を意味し、具体的には例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ビバロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ビバロイルオキシ基等が好ましい。

【0035】ヒドロキシ低級アルキル基としては、水酸基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ジヒドロキシメチル基、トリヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシベンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルベンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0036】シアノ低級アルキル基としては、シアノ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基、3-シアノプロピル基、1-シアノ-2-メチルエチル基、1-シアノブチル基、1-シアノ-2-メチルプロピル基、1-シアノ-2-ジメチルエチル基、1-シアノペンチル基、1-シアノ-2-メチルブチル基、1-シアノヘキシル基、1-シアノ-2-メチルベンチル基等が挙げられ、中でも例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0037】ハロ低級アルキル基としては、ハログン原子が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、1-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、1-フルオロ-2-メチルエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基、1-フルオロ-2-メチルエチル基、1-

-クロロブチル基、1-クロロ-2-メチルプロピル基、1-クロロ-2-ジメチルエチル基、1-クロロペンチル基、1-クロロヘキシル基、1-クロロ-2-メチルベンチル基等が挙げられ、中でも例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0038】カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基、1-カルボキシブチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-カルボキシ-2-ジメチルエチル基、1-カルボキシベンチル基、1-カルボキシ-2-メチルブチル基、1-カルボキシヘキシル基、1-カルボキシ-2-メチルベンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0039】カルバモイル低級アルキル基としては、カルバモイル基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基、1-カルバモイルブチル基、1-カルバモイル-2-メチルプロピル基、1-カルバモイル-2-ジメチルエチル基、1-カルバモイルベンチル基、1-カルバモイル-2-メチルブチル基、1-カルバモイルヘキシル基、1-カルバモイル-2-メチルベンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0040】低級アルコキシ基としては、酸素原子に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基等が好ましく、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基等が好ましい。

【0041】低級アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基に上記の低級アルコキシ基が置換した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシ

(13) 102-220338 (P2002-220338A)

カルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、ネオベンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好適。

【0042】低級アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記の低級アルキル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ベンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基等が好適である。

【0043】ジ低級アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記の低級アルキル基がN, N-ジ置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソブチルカルバモイル基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N, N-ジベンチルカルバモイル基、N, N-ジヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等が好適である。

【0044】低級アルキルカルバモイルオキシ基とは、酸素原子に上記の低級アルキルカルバモイル基置換した置換基を示し、例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N-ブチルカルバモイルオキシ基、N-イソプロピルカルバモイルオキシ基、N-イソブチルカルバモイルオキシ基、N-tert-ブチルカルバモイルオキシ基、N-ベンチルカルバモイルオキシ基、N-ヘキシルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0045】ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基とは、酸素原子に上記のジ低級アルキルカルバモイルが置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

ブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジイソブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジベンチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0046】低級アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ベンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-ブチルアミノ基等が好適である。

【0047】ジ低級アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN, N-ジ置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジベンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-ブチルアミノ基等が好適である。

【0048】トリ低級アルキルアンモニオ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN, N, N-三置換した置換基を示し、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオ基、N, N, N-トリプロピルアンモニオ基、N, N, N-トリイソプロピルアンモニオ基、N, N, N-トリブチルアンモニオ基、N, N, N-トリイソブチルアンモニオ基、N, N, N-トリtert-ブチルアンモニオ基、N, N, N-トリベンチルアンモニオ基、N, N, N-トリヘキシルアンモニオ基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオ基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が挙げられ、中でも例えばN, N, N-トリメチルアンモニオ基、N, N, N-トリエチルアンモニオ基、N, N, N-トリブチルアンモニオ基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオ基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が好適である。

【0049】アミノ低級アルキル基としては、アミノ基

(14) 02-220338 (P2002-220338A)

が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばアミノメチル基、ジアミノメチル基、トリアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-アミノシベンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-アミノ-2-メチルベンチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0050】低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記の低級アルキルアミノ基が置換した置換基を示し、例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N-プロピルアミノメチル基、N-イソプロピルアミノメチル基、N-ブチルアミノメチル基、N-イソブチルアミノメチル基、N-tert-ブチルアミノメチル基、N-ベンチルアミノメチル基、N-ヘキシルアミノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N-ブチルアミノメチル基等が好適である。

【0051】ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記のジ低級アルキルアミノ基が置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジプロピルアミノメチル基、N, N-ジイソプロピルアミノメチル基、N, N-ジブチルアミノメチル基、N, N-ジイソブチルアミノメチル基、N, N-ジtert-ブチルアミノメチル基、N, N-ジベンチルアミノメチル基、N, N-ジヘキシルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノメチル基、N-メチル-N-プロピルアミノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジブチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノメチル基、N-メチル-N-プロピルアミノメチル基等が好適である。

【0052】トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記のトリ低級アルキルアンモニオ基が置換した置換基を示し、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリイソブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリベンチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリヘキシルアンモニオメチル基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオメチル基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオメチル基等が挙げら

れ、中でも例えばN, N, N-トリメチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリブチルアンモニオメチル基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオメチル基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオメチル基等が好適である。

【0053】低級アルカノイルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルカノイル基が置換した置換基を示し、例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基等が好適である。

【0054】低級アロイルアミノ基とは、アミノ基にアロイル基が置換した置換基を示し、例えばN-ベンゾイルアミノ基、N-ナフチルカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-ベンゾイルアミノ基等が好適である。

【0055】低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基とは、アミジノ低級アルキル基に上記の低級アルカノイル基が置換した置換基を示し、例えばN-アセチルアミジノメチル基、N-プロピオニルアミジノメチル基、N-ブチリルアミジノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミジノメチル基、N-プロピオニルアミジノメチル基等が好適である。

【0056】低級アルキルスルフィニル基とは、スルフィニル基に上記の低級アルキル基が置換した基を示し、例えばN-メチルスルフィニル基、N-エチルスルフィニル基、N-ブチルスルフィニル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルフィニル基、N-エチルスルフィニル基等が好適である。

【0057】低級アルキルスルホニル基とは、スルホニル基に上記の低級アルキル基が置換した基を示し、例えばN-メチルスルホニル基、N-エチルスルホニル基、N-ブチルスルホニル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニル基、N-エチルスルホニル基等が好適である。

【0058】低級アルキルスルホニルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキルスルホニル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基、N-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

【0059】低級アルコキシミノ基とは、イミノ基に上記の低級アルコキシ基が置換した置換基を示し、例えばメトキシミノ基、エトキシミノ基、プロポキシミノ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシミノ基、エトキシミノ基等が好適である。

【0060】低級アルケニル基としては、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルケニル基等が好まし

(15) 102-220338 (P2002-220338A)

く、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタンジエニル基、2-ペンテニル基、4-ペニテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも例えば1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基等が好適である。

【0061】低級アルキニル基としては、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキニル基等が好ましく、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられ、中でも例えば2-ブロピニル基、2-ブチニル基等が好適である。

【0062】シクロ低級アルキル基としては、炭素数3ないし10個の単環ないし2環性のアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、中でも例えばシクロペニチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が好適である。

【0063】アリール基としては、炭素数6ないし15個よりなるアリール基が好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、中でも例えばフェニル基等が好ましい。

【0064】芳香族複素環基としては、例えばイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソイソドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソイントドリル基、ジヒドロイントドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリ基、フリル基、フランニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基等が好ましく、中でも例えばイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基等が好ましく、特にピリジル基、ピラゾリル基等がより好適である。

【0065】脂肪族複素環基とは、単環または2もしくは3環からなる縮合環である脂肪族複素環基を示し、それらは飽和脂肪族複素環基であっても不飽和脂肪族複素環基であってもよい。具体的には、例えばイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリニル基等が好ましく、中でも例えばイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリニル基等がより好ましい。

基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基等が好ましく、中でも例えばイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリニル基等が好ましく、特にイソキサゾリニル基、テトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリニル基等がより好ましい。

【0066】アラルキル基としては、炭素数7～15個よりなるアラルキル基等が好ましく、具体的には例えばベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、 α -メチル(1-ナフチル)メチル基、 α -メチル(2-ナフチル)メチル基、 α -エチル(1-ナフチル)メチル基、 α -エチル(2-ナフチル)メチル基、ジフェニルメチル基等、ジナフチルメチル基等が挙げられ、特に例えばベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基等が好ましい。

【0067】直鎖状又は分岐状の低級アルキレン基としては、炭素数1ないし6のアルキレン基等が好ましく、具体的には例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ジメチルメチレン基、ジエチルメチレン基等が挙げられ、中でも例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ジメチルメチレン基等が好適である。

【0068】スピロシクロ低級アルキル基としては、炭素数3ないし6個のスピロ環を形成するアルキル基等が好ましく、例えばスピロシクロプロピル基、スピロシクロブチル基、スピロシクロペンチル基、スピロシクロヘキシル基等が挙げられ、中でも例えばスピロシクロペンチル基、スピロシクロヘキシル基等が好適である。

【0069】Arとは、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソイントドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基を示し、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基等が好ましく、特に例えばピリジル基、ピラゾリル基等がより好ましい。

【0070】当該含窒素複素芳香環基は、(1)低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級

(特6) 102-220338 (P2002-220338A)

アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキカルバモイル基、ジ低級アルキカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1 - W_1 - Y_2 - R_p$ (式中、 R_p は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【0071】

【化19】



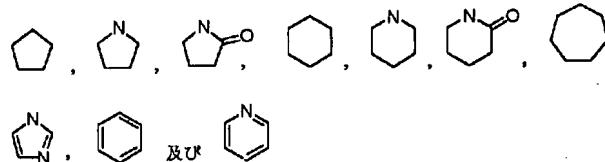
からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリ基、チアシアゾリ基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピベリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 S 、 O 、 SO_2 、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_p$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_p$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=C$

R_r 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)N$ 、 R_q 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキカルバモイル基、ジ低級アルキカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよく、(2)低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にな

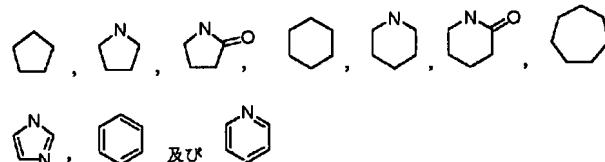
(02-220338 (P2002-220338A)

って、
【0072】

【化20】



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成することができ、(3)式: $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ (式中、 Y_1 、 W_1 、 Y_2 及び R_p は前記の意味を有する)で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原



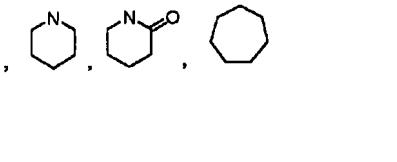
からなる群より選択される5員ないし7員環を形成することができる。

【0074】ここで、(1)の置換基の形態を、詳しく説明すると、具体的な置換基としては、(1-1)低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに(1-2)式: $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ (式中、 R_p は、水素原子又は低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくはシクロ低級アルキル基、アリール基、芳香族複素環基若しくは脂肪族複素環基、 W_1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、

子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にになって、

【0073】

【化21】



$OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有してもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基が挙げられ、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基が該含窒素複素芳香環基に置換することができる。

【0075】(1-1)において、好適な置換基は、例えば低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基等が挙げられ、特に例えば水酸基、ハロゲン原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基等がより好ましい。

【0076】(1-2)の式: $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ において、 R_p が低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基又はシクロ低級アルキル基、アリール基、芳香族複素環基若しくは脂肪族複素環基の場合、これらの各置換基は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アル

(18) 02-220338 (P2002-220338A)

カノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基を、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基が当該含窒素複素芳香環基に置換することができる。

【0077】R_pがシクロ低級アルキル基、アリール基、芳香族複素環基又は脂肪族複素環基の場合、これらの各置換基は、上記置換基に加えて、

[0078]

【化22】



からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の総合環を有することができる。

【0079】式: $Y_1 - W_1 - Y_2 - R_p$ において、W₁は、単結合、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、N R_q、SO₂NR_q、N(R_q)SO₂NR_r、N(R_q)S O₂、CH(OR_q)、CONR_q、N(R_q)CO、N(R_q)CONR_r、N(R_q)COO、N(R_q)CS O、N(R_q)COS、C(R_q)=CR_r、C≡C、C O、CS、OC(O)、OC(O)NR_q、OC(S)NR_q、SC(O)、SC(O)NR_q又はC(O)O (ここにおいて、R_q及びR_rは、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級ア

ルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)を示し、中でも例えは酸素原子、硫黄原子、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)N(R_q)$ 、 $C(O)O$ 等が好ましく、特に例えは NR_q 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 等が好ましい。

【0080】なお、W₁中のR_o及びR_rは、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す。該低級アルキル基、該アリール基若しくは該アラルキル基は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルア

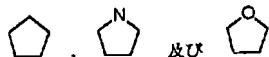
(特 9) 102-220338 (P 2002-220338A)

ミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基を適宜1ないし3個有することができる。

【0081】式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ において、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す。該直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基は、上記の

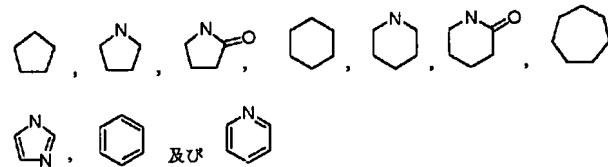
【0082】

【化23】



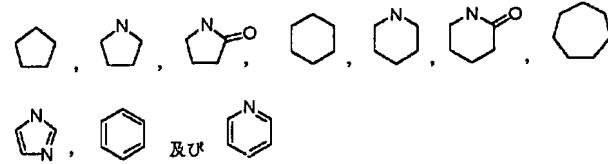
からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を1個有することができる。

【0083】次に、(2)の置換基の形態を詳しく説明すると、本置換基は、上記の含窒素複素芳香環基上の置



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成されたものである。

【0085】なお、該環上置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基等が好ましく、中でも、例えば低級アルカノイルオキシ



からなる群より選択される5員ないし7員環等を意味する。

【0088】当該含窒素複素芳香環基の置換基又は形成基は、(1)、(2)及び(3)の何れにおいても好ま

換基の内、例えば低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基を適宜1ないし3個有することができる。

【0084】

【化24】

基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基等がより好ましい。

【0086】次に、(3)の置換基の形態を詳しく説明すると、本置換基は、式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ (式中、 Y_1 、 W_1 、 Y_2 及び R_p は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒に形成された。

【0087】

【化25】

しいが、好適な形態は、(1')低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、

(20) 02-220338 (P2002-220338A)

低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_{1a} - W_{1a} - Y_{2a} - R_{pa}$ （式中、 R_{pa} は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【0089】

【化26】

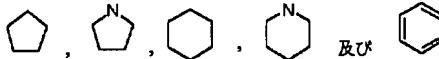


からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、ビリジル基、ビリミジニル基、ビリジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基及びトリアゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピベリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_{1a} は、酸素原子、硫黄原子、 NR_{qa} 、 SO_2NR_{qa} 、 $N(R_{qa})$ 、 SO_2 、 $CONR_{qa}$ 、 $N(R_{qa})CO$ 、 $N(R_{qa})COO$ 、 $C(R_{qa})=CR_{ra}$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_{qa}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 R_{qa} 及び R_{ra} は、水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す）、 Y_{1a} 及び Y_{2a} は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す）で示される置換基からなる群

から選択される置換基、（2'）低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群より選択される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、

【0090】

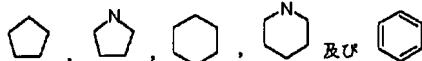
【化27】



からなる群より選択される5員ないし6員環を形成する含窒素複素芳香環基又は（3'）式： $Y_{1a} - W_{1a} - Y_{2a} - R_{pa}$ （式中、 Y_{1a} 、 W_{1a} 、 Y_{2a} 及び R_{pa} は前記の意味を有する）で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、

【0091】

【化28】



からなる群より選択される5員ないし6員環であり、さらには、（1'）水酸基、ハロゲン原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_{1b} - W_{1b} - Y_{2b} - R_{pb}$ （式中、 R_{pb} は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【0092】

【化29】



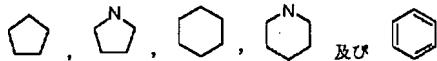
からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、ビリジル基及びピラゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、テトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピベリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_{1b} は、 NR_{qb} 、 $N(R_{qb})SO$

(21) 02-220338 (P2002-220338A)

z 、 CONR_{qb} 、 $\text{N}(\text{R}_{qb})\text{CO}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{qb})\text{COO}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{O}$ （ここにおいて、 R_{qb} 及び R_{pb} は、水素原子若しくは水酸基、ハロゲン原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す）、 Y_{1b} 及び Y_{2b} は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す）で示される置換基からなる群から選択される置換基、（2'）低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、

【0093】

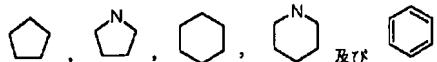
【化30】



からなる群より選択される5員ないし6員環又は（3'）式： $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$ （式中、 Y_{1b} 、 W_{1b} 、 Y_{2b} 及び R_{pb} は前記の意味を有する）で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、

【0094】

【化31】



からなる群より選択される5員ないし6員環等が好適である。

【0095】 X 及び Z は、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、 R_1 又は R_2 及び/若しくは R_3 と一緒にになって、 CH 又は窒素原子を示す。

【0096】 Y は、 CO 、 SO 又は SO_2 を示す。

【0097】 R_1 は、水素原子若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ （式中、 R_s は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリ基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリ基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニ

ル基、ピラゾリ基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリ基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリ基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 NR_t 、 SO_2NR_t 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{SO}_2\text{NR}_u$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_t)$ 、 CONR_t 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{CO}$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{CONR}_u$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{COO}$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{CSO}$ 、 $\text{N}(\text{R}_t)\text{COS}$ 、 $\text{C}(\text{R}_v)=\text{CR}_t$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 CO 、 CS 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_t$ 、 $\text{OC}(\text{S})\text{NR}_t$ 、 $\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{SC}(\text{O})\text{NR}_t$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{O}$ （ここにおいて、 R_t 及び R_u は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキ基、ハロ低級アル基、カルボキシ低級アル基、カルバモイル低級アル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アル基、低級アル基カルバモイル基、ジ低級アル基カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アル基カルバモイル基、ジ低級アル基カルバモイル基、アミノ基、低級アル基アミノ基、ジ低級アル基アミノ基、トリ低級アル基アミノ基、アミノ低級アル基、低級アル基アミノ低級アル基、ジ低級アル基アミノ低級アル基、トリ低級アル基アミノ低級アル基、低級アル基、低級アル基アミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アル基、低級アル基スルフィニル基、低級アル基スルホニル基、低級アル基スルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アル基、アリール基若しくはアラル基（アラル基を示す）、 Y_3 及び Y_4 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アル基（低級アル基を示す）で示される置換基、又は低級アル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロ

(22) 02-220338 (P2002-220338A)

キシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ （式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成する。

【0098】ここで、 R_1 の形態を、詳しく説明すると、 R_1 は、水素原子又は式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ （式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成することが挙げられる。

【0099】式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ において、 R_s は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、芳香族複素環基又は脂肪族複素環基等であり、これらの各置換基は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基であり、該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基の各置換基は、 R_s と同様に、置換基を適宜1ないし3個有することができる。

シイミノ基からなる群より選択される置換基を適宜1ないし3個有することができる。なお、好ましい置換基群は、Ar上の置換基と同様に列举することができる。

【0100】式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ において、 W_2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 NR_t 、 SO_2NR_t 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)S$ 、 O_2 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CS$ 、 O 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_t$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ を示す。ここにおいて、 R_t 及び R_u は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基

からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基であり、該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基の各置換基は、 R_s と同様に、置換基を適宜1ないし3個有することができる。

【0101】式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ において、 Y_3 及び Y_4 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す。

【0102】 R_1 の好ましい例は、例えば水素原子若しくは式： $Y_{3a} - W_{2a} - Y_{4a} - R_{sa}$ （式中、 R_{sa} は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基及びインドリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはテトラヒドロピリジル基、ビペラジニル基、ビペリジニル基、ビロリジニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_{2a} は、単結合、 NR_{ta} 、 $CH(OR_{ta})$ 、 C 、 ONR_{ta} 、 $N(R_{ta})CO$ 、 $N(R_{ta})COO$ 、 OC

(23) 02-220338 (P2002-220338A)

(O) NR_{ta}又はC(O)O(ここにおいて、R_{ta}及びR_{ua}は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、Y_{3a}及びY_{4a}は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基又は低級アルキル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y_{3a}—W_{2a}—Y_{4a}—R_{aa} (式中、R_{sa}、W_{2a}、Y_{3a}及びY_{4a}は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成する場合が挙げられ、特に水素原子若しくは式：Y_{3b}—W_{2b}—Y_{4b}—R_{sb} (式中、R_{sb}は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及びアリール基、W_{2b}は、単結合、N(R_{tb})COO又はC(O)O(ここにおいて、R_{tb}は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、Y_{3b}及びY_{4b}は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基又はヒドロキシ低級アルキル基及び式：Y_{3b}—W_{2b}—Y_{4b}—R_{sb} (式中、R_{sb}、W_{2b}、Y_{3b}及びY_{4b}は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成する場合が挙げられる。

【0103】 R_2 及び R_3 は、同一又は異なって、(i)独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_8$ (式中、 R_8 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、(ii) R_2 及び R_3 の何れか一方が、 R_1 及び X と共に一緒になって形成する、

[0104]

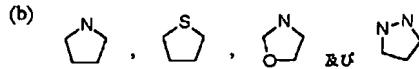
【化32】

(a) 

並びに

【0105】

〔化33〕



からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、(iii)又は一緒にになって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合するZ、R₁及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₁—W₁—Y₂—R_p (式中、R_p、W₁、Y₁及びY₂は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ビリジル基、ピラジニル基、ビリミジニル基、ビリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジア

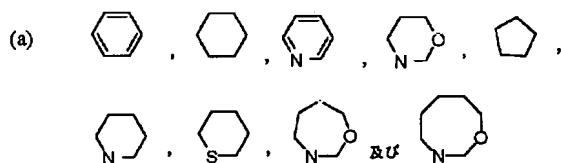
(24) 02-220338 (P 2002-220338A)

ゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル

基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合してもよい。

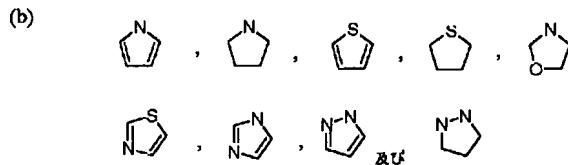
【0106】

【化34】



並びに

【0107】



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環を形成する。

【0108】ここで、R₂及びR₃を具体的に説明すると、(i) R₂及びR₃は、同一又は異なって、独立して置換基を担う場合、(ii) R₂及びR₃の何れか一方が他の置換基と共に一緒になって置換基を形成し、形成された当該置換基と他方が一緒になってさらなる置換基を形成する場合及び(iii) R₂及びR₃が一緒になって置換基を形成したり、R₂及びR₃が他の置換基等と一緒にになって置換基を形成する場合の何れの場合も本発明に包含される。

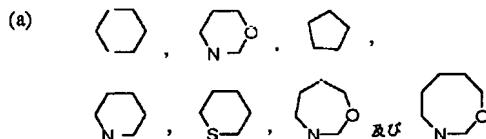
【0109】次に、R₂及びR₃の置換基の各態様について説明する。

(i) R₂及びR₃は、水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は式：Y₃—W₂—Y₄—R₃（式中、R₃、W₂、Y₃及びY₄は、前記の意味を有する）で示される置換基を意味し、同一でも異なってもよく、それぞれ依存することなく、独立している。

(ii) R₂及びR₃の何れか一方が、R₁及びXと共に一緒になって

【0110】

【化36】

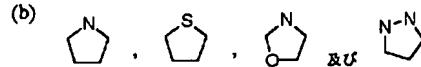


【化35】

並びに

【0111】

【化37】



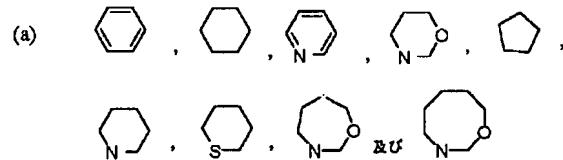
からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環を形成し、他方は、当該5員ないし8員環と一緒にになって、当該環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子と共に5員ないし7員環を形成することができる。

(iii) R₂及びR₃は、(ii)-(i-1)と一緒にになって、スピロシクロ低級アルキル基を形成するか、(ii)-(i-2)結合するZと共にオキソ基を形成するか、(ii)-(i-3)結合するZ、R₁及びXと共に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよい

【0112】

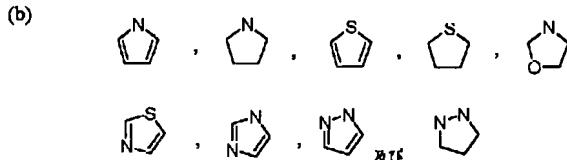
【化38】

(25) 02-220338 (P2002-220338A)



並びに
【0113】

【化39】



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成することができる。

【0114】当該飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基は、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式: $Y_1 - W_1 - Y_2 - R_p$ (式中、 R_p 、 W_1 、 Y_1 及び Y_2 は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有することができる。

【0115】なお、スピロシクロ低級アルキル基の置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール基等が挙げられ、中でも例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基等が好ましい。

【0116】当該飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基は、さらには、シクロ低級アルキル基、アリール

基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ビリジル基、ビラジニル基、ビリミジニル基、ビリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラン基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリ基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラン基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合することができる。

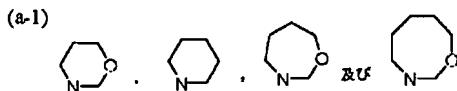
【0117】この縮合環は、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有することができる。具体的な置換基は、Ar上の置換基と同様のものを例示することができる。

【0118】 R_2 及び R_3 は、(i)、(ii)及び(iii)の何れにおいても好ましいが、好適な形態は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式: $Y_{3a} - W_{2a} - Y_{4a} - R_{5a}$ (式中、 R_{5a} 、 W_{2a} 、 Y_{3a} 及び Y_{4a} は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、 R_{2a} 及び R_{3a} の何れか一方が、 R_{1a} 及び Xa と共に一緒になって形成する、

【0119】

【化40】

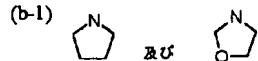
(26) 02-220338 (P 2002-220338A)



並びに

【0120】

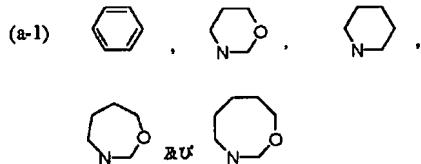
【化41】



からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合するZ_a、R_{1a}及びX_aと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y_{1a}—W_{1a}—Y_{2a}—R_{p a}（式中、R_{p a}、W_{1a}、Y_{1a}及びY_{2a}は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにビペリジニル基及びピロリジニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合してもよい。

【0121】

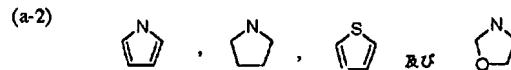
【化42】



並びに

【0122】

【化43】

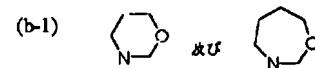


からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成する場合が挙げられる。

【0123】中でも、R_{2b}及びR_{3b}は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式：Y_{3b}—W_{2b}—Y_{4b}—R_{s b}（式中、R_{s b}、W_{2b}、Y_{3b}及びY_{4b}は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、R_{2b}及びR_{3b}の何れか一方が、R_{1b}及びX_bと共に一緒になって形成する、

【0124】

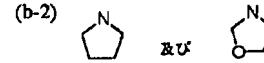
【化44】



並びに

【0125】

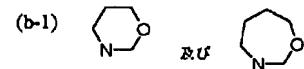
【化45】



からなる群より選択される飽和の5員ないし7員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合するZ_b、R_{1b}及びX_bと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに式：Y_{1b}—W_{1b}—Y_{2b}—R_{p b}（式中、R_{p b}、W_{1b}、Y_{1b}及びY_{2b}は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにビペリジニル基及びピロリジニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合してもよい、

【0126】

【化46】



並びに

【0127】

【化47】

(27) 02-220338 (P 2002-220338A)

(b-2)



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし7員環基を形成する場合が好ましい。

【0128】 R_4 及び R_5 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ （式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ （式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す。

【0129】ここで、 R_4 及び R_5 の形態を、詳しく説明すると、 R_4 及び R_5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ （式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は前記の意味を有する）で示される置換基又は置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す。

【0130】該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有することができる。

【0131】置換基の具体例としては、例えば低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ

カルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ （式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基が挙げられる。

【0132】式

【0133】

【化48】

—

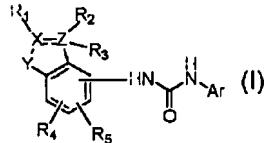
は、単結合又は二重結合を示す。当該式に関与する、 Z 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び X の種類により、何れの結合をとることができる。

【0134】次に、本発明に係る活性成分である一般式(I)の化合物について説明する。

【0135】一般式(I)

【0136】

【化49】



[式中、 A_r 、 X 、 Y 、 Z 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び式

【0137】

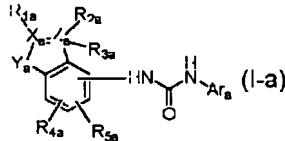
【化50】

—

は前記の意味を有する。]の化合物は、良好なCdK4及び/又はCdK6阻害作用を有するが、中でも、一般式(I-a)

【0138】

【化51】



[式中、 A_{r_a} 、 X_a 、 Y_a 、 Z_a 、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R

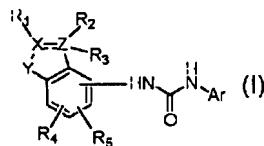
(29) 02-220338 (P 2002-220338A)

基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、NR_{qp}、SO₂NR_{qp}、N(R_{qp})SO₂NR_{rp}、N(R_{qp})SO₂、CH(OR_{qp})、CONR_{qp}、N(R_{qp})CO、N(R_{qp})CONR_{rp}、N(R_{qp})COO、N(R_{qp})CSO、N(R_{qp})COS、C(R_{qp})=CR_{rp}、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR_{qp}、OC(S)NR_{qp}、SC(O)、SC(O)NR_{qp}又はC(O)O(ここにおいて、R_{qp}及びR_{rp}は、水素原子、適宜置換してもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、Y_{1p}及びY_{2p}は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す]からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有してもよい化合物は良好な化合物である。

【0149】また、一般式(I)

【0150】

【化58】



[式中、Ar、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

【0151】

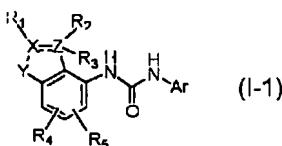
【化59】

は前記の意味を有する。]の化合物中、R₄、R₅及びHNCONH-Arは、ベンゼン環部分であれば、何れの置換位置においても置換することができる。

【0152】従って、一般式(I)の化合物は、一般式(I-1)

【0153】

【化60】



[式中、Ar、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

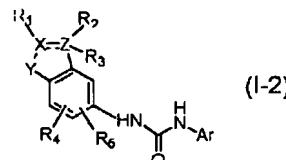
【0154】

【化61】

は前記の意味を有する]の化合物、一般式(I-2)

【0155】

【化62】



[式中、Ar、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

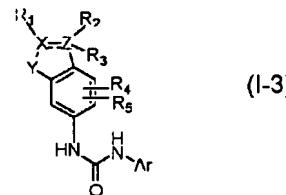
【0156】

【化63】

は前記の意味を有する]の化合物、一般式(I-3)

【0157】

【化64】



[式中、Ar、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

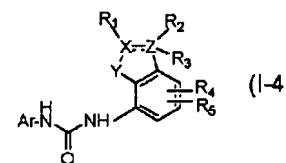
【0158】

【化65】

は前記の意味を有する]の化合物及び一般式(I-4)

【0159】

【化66】



[式中、Ar、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

【0160】

【化67】

は前記の意味を有する]の化合物から構成され、これらの化合物の中で、一般式(I-1)の化合物が好適である。

【0161】一般式(I)の化合物の医薬として許容される塩としては、医薬上許容される慣用的なものを意味し、置換基として存在する場合の、カルボキシル基または側鎖上の塩基または酸性残基における塩類を挙げることができる。

【0162】該カルボキシル基または酸性残基における塩基性付加塩としては、例えばアルカリ金属である例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩の他；

(2002-220338 (P2002-220338A)

例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；例えばジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0163】側鎖上の塩基における酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ブロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0164】一般式(I)の化合物の医薬として許容される無毒性エステルとしては、該カルボキシル基における医薬上許容される慣用的なものを意味する。

【0165】以下に、本発明の一般式(I)の化合物中、好適な化合物例について言及するが、後述する実施例化合物を含めて、好適な化合物群は、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(2-オクチラアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(563の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(2-メチル-4,4-ジメチルペンチルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(564の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(5-メトキシインダン-2-イルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(581の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(2-メチルインダン-2-イルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(589の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(5-クロロインダン-2-イルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(595の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(6-メチルピリジン-2-イル)ピラゾール-3-イル)ウレア(6

05の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(ピロリジン-2-イル)ピラゾール-3-イル)ウレア(611の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(t-ブチラミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(662の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ウレア(613の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(1-ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(572の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]-4-オキソイソインドリン-8-イル)-N-(5-(N-t-ブチル-N-メチルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア(596の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ウレア(254の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジル-4-ビペリジル)ピリジン-2-イル)ウレア(255の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジル-3-ビペリジル)ピリジン-2-イル)ウレア(256の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジル-3-ビペリジル)ピリジン-2-イル)ウレア(257の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]-4-オキソイソインドリン-8-イル)-N-(4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-アセチル-3-ビペリジル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(ビペリジノ[3,4-c]ピリジン-6-イル)ウレア(317の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(ピロリジノ[3,4-c]ピリジン-5-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(シクロヘキシルアミノエチル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-シクロヘキシルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア(180の化合物)、N'-(ピロリジノ[2,1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-

(31) 02-220338 (P2002-220338A)

-(N-ベンジルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア(165の化合物)、N'-(N-シクロペンチル-3-メチルイソインドリン-1-オン-4-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ウレア(428の化合物)、N'-(3-t-ブチルイソインドリノ[3, 2-b]オキサゾリジン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア(526の化合物)、N'-(2-メチルイソインドリノ[3, 2-b]ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-5-オン-9-イル)-N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア(541の化合物)及びN'-(イソインドリノ[2, 3-b]ペルヒドロ-1, 4-メタノ-6, 11a-ベンゾキサジン-11-オン-7-イル)N-(ピリジン-2-イル)ウレア(476の化合物)等であり、中でも例えばN'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(2-オクチルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(2-メチル-4, 4-ジメチルベンチルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(2-メチルインダン-2-イルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(5-(5-クロロインダン-2-イルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(5-クロロインダン-2-イルアミノメチル)ピラゾール-3-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジル-4-ビペリジル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(ピペリジノ[3, 4-c]ピリジン-6-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-シクロヘキシルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(ピロリジノ[2, 1-b]イソインドリン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(3-t-ブチルイソインドリノ[3, 2-b]オキサゾリジン-4-オン-8-イル)-N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア、N'-(2-メチルイソインドリノ[3, 2-b]ペル

ヒドロ-1, 3-オキサジン-5-オン-9-イル)-N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ウレア及びN'-(イソインドリノ[2, 3-b]ペルヒドロ-1, 4-メタノ-6, 11a-ベンゾキサジン-11-オン-7-イル)N-(ピリジン-2-イル)ウレア等が特に好ましい。

【0166】次に、本発明に係る一般式(I)の化合物の製造方法について説明する。

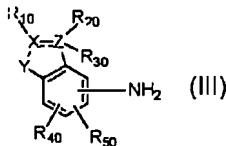
【0167】一般式(I)の化合物は、以下の製造法A、製造法B又は製造法Cにより製造することができる。

【0168】製造法A

一般式(I)の化合物は、一般式(III)

【0169】

【化68】



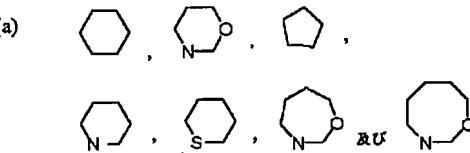
[式中、X及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、R₁₀又はR₂₀及び/若しくはR₃₀と一緒にになって、CH又は窒素原子、Yは、CO、SO又はSO₂、R₁₀は、水素原子若しくは式：Y₃₀-W₂₀-Y₄₀-R₅₀（式中、R₅₀は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フランニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ビペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、W₂₀は、単結合、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、NR_{t0}、SO₂NR_{t0}、N(R_{t0})SO₂NR_{u0}、N(R_{t0})SO₂、CH(OR_{t0})、CONR_{t0}、N(R_{t0})

(B2) 102-220338 (P2002-220338A)

級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{s0}$ （式中、 R_{s0} 、 W_{20} 、 Y_{30} 及び Y_{40} は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 X と共に窒素原子を形成し、 R_{20} 及び R_{30} は、同一又は異なって、独立して水素原子、保護されていてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{s0}$ （式中、 R_{s0} 、 W_{20} 、 Y_{30} 及び Y_{40} は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 R_{20} 及び R_{30} の何れか一方が、 R_{10} 及び X と共に一緒になって形成する、

[0170]

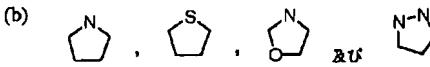
【化69】



並びに

【0171】

【化70】



からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合するZ、R₁₀及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アル

(33) 102-220338 (P2002-220338A)

キルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{10} - W_{10} - Y_{20} - R_{p0}$ (式中、 R_{p0} は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【0172】

【化71】

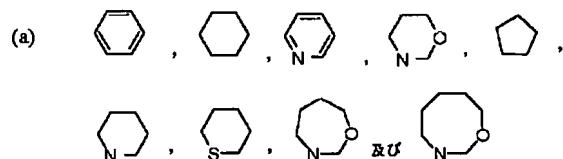


からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_{10} は、単結合、酸素原子、硫黄原子、S O、SO₂、NR_{q0}、SO₂NR_{q0}、N(R_{q0})SO₂NR_{r0}、N(R_{q0})SO₂、CH(OR_{q0})、CONR_{q0}、N(R_{q0})CO、N(R_{q0})CONR_{r0}、N(R_{q0})COO、N(R_{q0})CSO、N(R_{q0})COS、C(R_{q0})=CR_{r0}、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR_{q0}、OC(S)NR_{q0}、SC(O)、SC(O)NR_{q0}又はC(O)O(ここにおいて、R_{q0}及

びR_{r0}は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、Y₁₀及びY₂₀は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリ基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_{10} は、単結合、酸素原子、硫黄原子、S O、SO₂、NR_{q0}、SO₂NR_{q0}、N(R_{q0})SO₂NR_{r0}、N(R_{q0})SO₂、CH(OR_{q0})、CONR_{q0}、N(R_{q0})CO、N(R_{q0})CONR_{r0}、N(R_{q0})COO、N(R_{q0})CSO、N(R_{q0})COS、C(R_{q0})=CR_{r0}、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR_{q0}、OC(S)NR_{q0}、SC(O)、SC(O)NR_{q0}又はC(O)O(ここにおいて、R_{q0}及

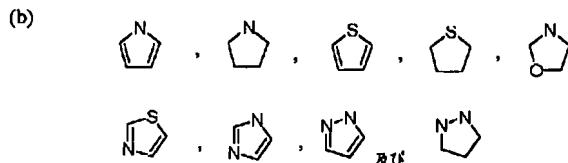
(34) 102-220338 (P2002-220338A)

ジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択



並びに

【0174】

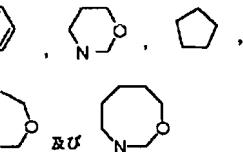


からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、 R_{s0} 及び R_{s0} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基若しくは式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{s0}$ （式中、 R_{s0} 、 W_{20} 、 Y_{30} 及び Y_{40} は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアノニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{s0}$ （式中、 R_{s0} 、 W_{20} 、 Y_{30} 及び Y_{40} は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラ

される環と縮合していてもよい、

【0173】

【化72】



【化73】

ルキル基を示し、式

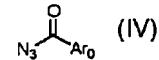
【0175】

【化74】

は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物と、一般式(IV)

【0176】

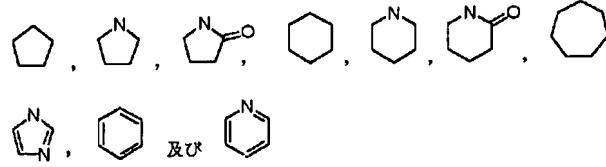
【化75】



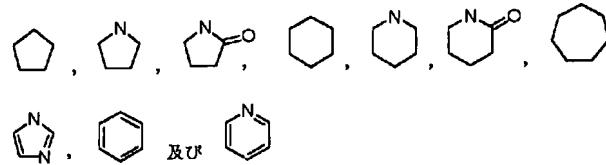
[式中、 Ar_0 は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリ基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリ基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、(1)低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアノニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミ

(お5) 02-220338 (P 2002-220338A)

ノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$ （式中、 R_{p0} 、 W_{10} 、 Y_{10} 及び Y_{20} は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、（2）低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、



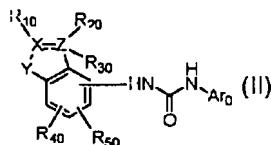
からなる群より選択される保護されていてもよい5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は（3）式： $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$ （式中、 Y_{10} 、 W_{10} 、 Y_{20} 及び R_{p0} は前記の意味を有する）で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当



からなる群より選択される保護されていてもよい5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基を示す]で表される化合物とを反応させ、一般式（II）

【0179】

【化78】



〔式中、 Ar_0 、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0180】

【化79】

—

低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基（以下、保護されていてもよい環上置換基と略す。）が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該保護されていてもよい環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、

【0177】

【化76】

該置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、

【0178】

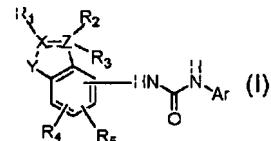
【化77】



は、前記の意味を有する]の化合物とし、適宜保護基を除去することにより、一般式（I）

【0181】

【化80】



〔式中、 Ar_0 は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選

(36) 02-220338 (P2002-220338A)

択される含窒素複素芳香環基であって、(1)低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ (式中、 R_p は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

【0182】

【化81】

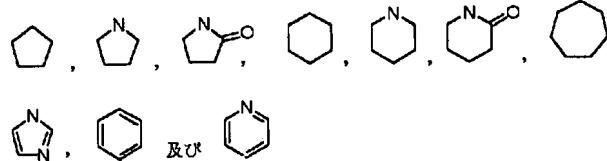


からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、

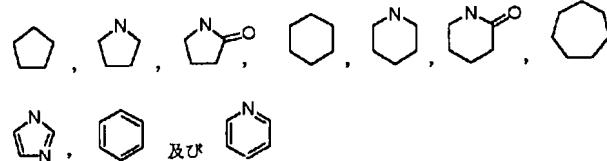
モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 S O 、 SO_2 、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=C$ R_r 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基及び低級アルコキシミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、(2)低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキル

(37) 02-220338 (P2002-220338A)

アミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は(3)式: $Y_1 - W_1 - Y_2 - R_p$ (式中、 Y_1 、 W_1 、 Y_2 及び R_p は前記の意味を有する)で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、 R_1 は、水素原子若しくは式: $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ (式中、 R_s は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリ基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフランニル基、チアゾリ基、チアジアゾリ基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリ基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロビリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ビペラジニル基、ビペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 W_2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 SO 、 SO_2 、 NR_t 、 $SO_2N R_t$ 、 $N (R_t) SO_2NR_u$ 、 $N (R_t) SO_2$ 、 $CH (O R_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N (R_t) CO$ 、 $N (R_t) CONR$

(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にになって、

【0183】

【化82】

する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にになって、

【0184】

【化83】

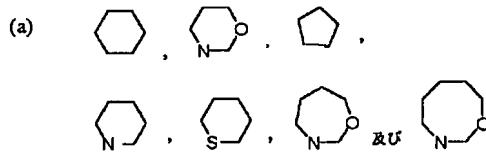
、 $N (R_t) COO$ 、 $N (R_t) CSO$ 、 $N (R_t) CO S$ 、 $C (R_u) = CR_t$ 、 $C \equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC (O)$ 、 $OC (O) NR_t$ 、 $OC (S) NR_t$ 、 $SC (O)$ 、 $SC (O) NR_t$ 又は $C (O) O$ (ここにおいて、 R_t 及び R_u は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 Y_3 及び Y_4 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若し

(38))02-220338 (P2002-220338A)

くは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ (式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、 R_2 及び R_3 は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3 - W_2 - Y_4 - R_s$ (式中、 R_s 、 W_2 、 Y_3 及び Y_4 は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、 R_2 及び R_3 の何れか一方が、 R_1 及びXと共に一緒になって形成する。

[0185]

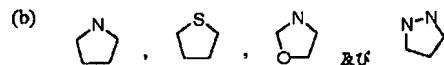
【化84】



並びに

[0186]

【化85】



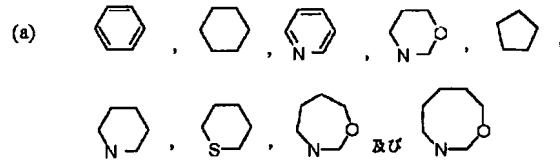
からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒にになって、スピロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合

するZ、R₁及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₁—W₁—Y₂—R_p（式中、R_p、W₁、Y₁及びY₂は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ビペラジニル基、ビペリジニル基、ビロリジニル基、ビロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していくもの。

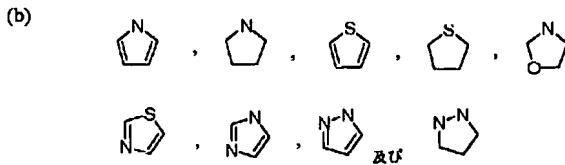
(39) 02-220338 (P 2002-220338A)

よい、
【0187】

【化86】

並びに
【0188】

【化87】



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、R₄及びR₅は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式：Y₃—W₂—Y₄—R₅（式中、R₅、W₂、Y₃及びY₄は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y₃—W₂—Y₄—R₅（式中、R₅、W₂、Y₃及びY₄は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、X、Y、Z及び式

【0189】

【化88】

は、前記の意味を有する]の化合物とすることによつ

て、製造することができる。

【0190】また、一般式（I）の化合物は一般式（III）の化合物に対し、例えばトリクロロアセチル化又はp-ニトロフェノキシカルボニル化を行った後、一般式（VI）の化合物と反応させることによっても製造することができる。

【0191】一般式（III）の化合物と一般式（V）の化合物との反応は、一般式（III）の化合物1モルに対して、一般式（IV）の化合物を好ましくは概ね1モル用いて行われる。

【0192】また、一般式（III）の化合物に対するトリクロロアセチル化又はp-ニトロフェノキシカルボニル化は一般式（III）の化合物1モルに対して、対応するハロゲン化物を1～5モル、好ましくは概ね1モル用いて行われる。次いで、得られた一般式（III）の化合物のトリクロロアセチル化物又はp-ニトロフェノキシカルボニル化物1モルに対し、一般式（VI）の化合物を1～5モル、好ましくは概ね1モル用いて反応を行う。

【0193】反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等不活性溶媒中で行われる。

【0194】反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20～100℃である。

【0195】反応時間は、通常、20分～24時間、好ましくは1時間～4時間で完結するが、適宜増減することができる。

【0196】なお、一般式（III）の化合物及び一般式（IV）の化合物において例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基又は当該官能基を含む例えばヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等の置換基が存在する場合、当

(40) 02-220338 (P 2002-220338A)

該水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等の置換基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行うことが好ましい。反応終了後に得られた一般式(I')の化合物の該保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。

【0197】水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【0198】アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばエトキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、特にp-ニトロベンジル基、tert-ブロキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

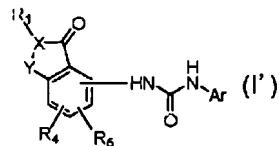
【0199】カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、ベンジル基等が好ましい。

【0200】保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法〔プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. Greene (T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社 (1981) 年参照〕又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、ラネニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

【0201】一般式(I)の化合物が2環性の縮合環基を形成するときの1例に挙げられる例えばR₂及びR₃がZと共にオキソ基を形成する化合物、即ち一般式(I')

【0202】

【化89】

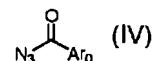


[式中、Ar、X、Y、R₁、R₄及びR₆は、前記の意味を有する]の化合物は、

【0203】一般式(IV)

【0204】

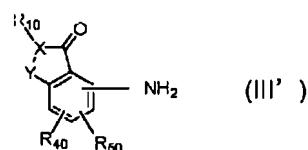
【化90】



[式中、Ar₀は、前記の意味を有する]で表される化合物と一般式(III')

【0205】

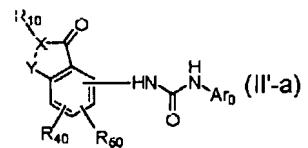
【化91】



[式中、X、Y、R₁₀、R₄₀及びR₆₀は、前記の意味を有する]の化合物とを反応させて、一般式(III'-a)

【0206】

【化92】



[式中、Ar₀、X、Y、R₁₀、R₄₀及びR₆₀は、前記の意味を有する]の化合物とし、適宜保護基を除去することにより製造することができる。各工程の反応条件は、製造法Aと同様に行うことができる。

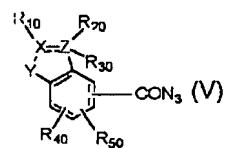
【0207】なお、この製造法はR₂及びR₃が水素原子、アルキル基又はアルコキシ基である化合物の製造にも適用することができる。

【0208】製造法B

一般式(I)の化合物は、一般式(V)

【0209】

【化93】



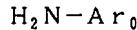
[式中、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₆₀及び

【0210】

(41) 02-220338 (P 2002-220338A)

【化94】

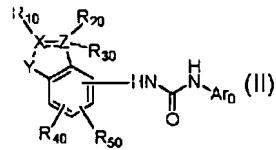
は、前記の意味を有する]で表される化合物と一般式(VI)



[式中、Ar₀は、前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式(II)

【0211】

【化95】



[式中、Ar₀、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

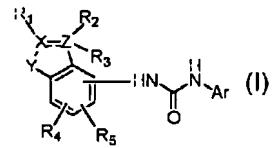
【0212】

【化96】

は、前記の意味を有する]の化合物とし、適宜保護基を除去することにより、一般式(I)

【0213】

【化97】



[式中、Ar、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

【0214】

【化98】

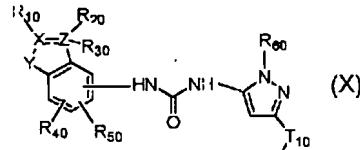
は、前記の意味を有する]の化合物とし、製造することができる。

【0215】本製造法の工程は、製造法Aの一般式(I)の化合物及び一般式(II)の化合物を製造する工程の方法に準じて行うことができる。

【0216】製造法C

——は、前記の意味を有する]の化合物及びギ酸エチルの反応性誘導体を、適宜保護基の存在下に反応させて、一般式(X)

【化103】

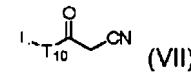


[式中、X、Y、Z、T₁₀、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀、式

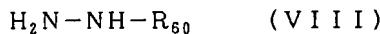
本製造法は、一般式(I)において、Arがピラゾリル基である化合物の製造方法である。即ち、一般式(VI)

【0217】

【化99】



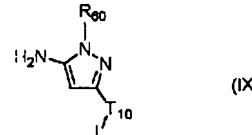
[式中、Lは、保護されていてもよい他の官能基に変換可能な官能基を有する反応性置換基、T₁₀は、単結合又は適宜、保護された置換基を有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基、アリール基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基若しくはアラルキル基を含む変換可能な官能基を有するAr₀を示す]の化合物と一般式(III)



[式中、R₆₀は、水素原子又はアミノ基の保護基を示す]の化合物を反応させて、一般式(IX)

【0218】

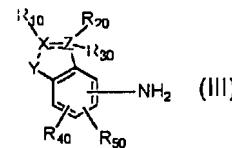
【化100】



[式中、T₁₀、R₆₀及びLは、前記の意味を有する]の化合物とし、該化合物、一般式(III)

【0219】

【化101】



[式中、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0220】

【化102】

【0221】

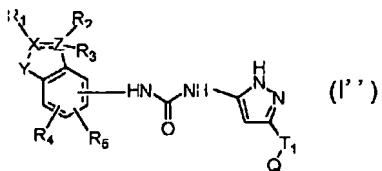
【化104】

及びLは、前記の意味を有する]の化合物とした後、置換基Lの変換反応及び/又は保護基を除去することにより、一般式(I')

【0222】

【化105】

(42) 02-220338 (P2002-220338A)



[式中、T₁は、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基、アリール基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基若しくはアラルキル基を含む変換可能な官能基を有するA_r、Qは、W₁—Y₂—R_pを示し（ここで、W₁、Y₂及びR_pは前記の意味を有する）、X、Y、Z、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及び式

【0223】

【化106】

—

は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0224】一般式（VIII）の化合物と一般式（VI）の化合物とを反応させて、一般式（IX）の化合物を製造する反応は、一般式（VIII）の化合物1モルに対し、一般式（VI）の化合物1モルないし過剰モル、好ましくは2～3モルを、例えばエタノール、ブタノール等のアルコール中で反応させることにより行うことができる。用いる一般式（VIII）の化合物が酸との塩である場合、例えばトリエチルアミン等の塩基を一般式（VIII）の化合物1モルに対し2～5モル、好ましくは2～3モルの存在下、一般式（VIII）の化合物の遊離体を生成させることが好ましい。

【0225】反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～150℃であり、反応時間は、通常、1時間～48時間、好ましくは2時間～24時間である。

【0226】一般式（IX）の化合物、一般式（II）の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を、適宜塩基の存在下に反応させて、一般式（X）の化合物を製造する反応は、一般式（IX）の化合物1モルに対し、一般式（II）の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1～3モルを用いる。ギ酸エステルの反応性誘導体は、一般式（IX）の化合物1モルに対し1モルないし過剰モル、好ましくは1～3モルを、塩基はギ酸エステルの反応性誘導体に対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1～3モルを用いる。なお、ギ酸エステルの反応性誘導体とは、アミドカルボン酸エステルを生成するものであれば、特に限定されないが、具体的には例えばクロロギ酸p-ニトロフェニル、クロロギ酸メチル等が挙げられる。

【0227】反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、

トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

【0228】反応温度は、一般式（IX）の化合物とギ酸エステルの反応性誘導体との反応では、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～50℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは1時間～24時間である。この反応が完結した後、一般式（II）の化合物と反応させる段階においては、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～100℃である。

【0229】さらに一般式（X）の化合物に金属錯体を触媒としてカルボキシル基を導入し、常法に従って例えばアミド体、エステル体等に誘導化した後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式（I'）の化合物を製造することができる。

【0230】また、一般式（X）の化合物は、一般式（IX）の化合物、一般式（II）の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を使用する方法に代えて、例えば一般式（II）の化合物を活性炭存在下においてジホスゲンと反応させイソシアネートとした後、一般式（IX）の化合物と反応させることによっても製造することができる。

【0231】反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては例えばテトラヒドロフラン等が挙げられる。

【0232】反応に用いる各試薬の量は、一般式（II）の化合物1モルに対し、ジホスゲンを1モルないし過剰モル、好ましくは1モルであり、活性炭は5g、一般式（IX）の化合物は1モルないし過剰モル、好ましくは1モルである。

【0233】反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは30℃～100℃である。

【0234】反応時間は、通常、30分～24時間、好ましくは30分～6時間である。

【0235】一般式（X）の化合物中、他の官能基に変換可能な官能基を有する反応性置換基を変換する工程は、例えばRが芳香環でしがハロゲン原子である場合、パラジウム錯体を触媒として、ホスフィン配位子及び塩基の存在下、一般式（X）の化合物と一酸化炭素とを例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中で反応させて、一般式（X）のエステルを生成した後、塩基性条件下で当該エステルを加水分解する方法が適用できる。

【0236】他の官能基に変換可能な官能基を有する反応性置換基とは、例えば、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、エステル基、ハロゲン原子等の置換基が挙げられる。

(43) 02-220338 (P2002-220338A)

【0237】反応に用いる各試薬の量は、一般式(X)の化合物1モルに対し、例えば酢酸パラジウム等のパラジウム錯体及び例えば1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等のホスフィン配位子をそれぞれ5～50重量%、好ましくは10～20重量%を用い、また例えば炭酸水素ナトリウム等の塩基は一般式(X)の化合物1モルに対し、2モル～10モル、好ましくは2モル～3モル用いる。

【0238】反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～100℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは5時間～24時間である。

【0239】このようにして製造されたカルボン酸をさらに変換する方法は、後述するArの置換基の変換方法と同様に行うことができる。

【0240】反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(I')の化合物を製造することができる。

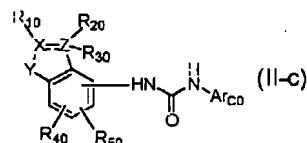
【0241】保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0242】次に、一般式(I)の化合物のAr上の置換基の変換方法を説明する。

【0243】Arは、前述したように、各種の置換基を有することができる。例えば製造法A及び製造法Bに示すように、当初の原料化合物に所望の置換基を導入したものを使用すれば、所望の化合物を製造することができる。しかしながら、反応性、収率等を向上させるため、例えば-T₁-OR₇(ここにおいて、R₇は、水酸基の保護基、T₁は、前記の意味を有する)を有する一般式(I-I)の化合物を製造した後、更に官能基の変換反応を行ったり(変換法A)、或いは一般式(I-I)の化合物のウレア部分を保護し、次いで所望の置換基を導入するため、例えば以下の変換法Bないし変換法Hに示すように各種変換反応を行うことができる。

【0244】変換法A
本変換法は、当該ウレア部分を保護せずにAr上上の官能基の変換を行う方法である。各種の変換方法は、例えば一般式(I-I-c)

【0245】
【化107】



[式中、Ar_{C0}は、置換基：-T₁-OR₇(ここにおいて、R₇及びT₁は前記の意味を有する)を含む前記のA

r₀を示し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0246】

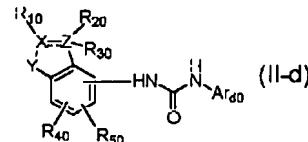
【化108】

—

は、前記の意味を有する]の化合物を出発物質として、一般式(I-I-d)

【0247】

【化109】



[式中、Ar_{C0}は、置換基：-T₁-OH(ここにおいて、T₁は前記の意味を有する)含む前記のAr₀を示し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0248】

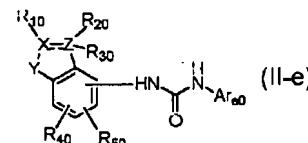
【化110】

—

は、前記の意味を有する]の化合物としたり、一般式(I-I-d)の化合物を有機合成化学においてよく知られた、アルコールをアミンへ変換する各種の合成方法を利用して、一般式(I-I-e)

【0249】

【化111】



[式中、Ar_{C0}は、置換基：-T₁-NH₂(ここにおいて、T₁は前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を示し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0250】

【化112】

—

は、前記の意味を有する]の化合物とする等が挙げられる。

【0251】水酸基の保護基の除去法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0252】アルコールをアミンへ変換する各種の合成方法及び反応条件としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド(又はジフェニルリン酸アシド)を用いる、いわゆる光延反応を行うか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤でスルホニル化し、次いで塩基の存在下、フタルイミド(又

(44) 102-220338 (P2002-220338A)

はアジ化ナトリウム) を作用させた後、得られたフタルイミド体(又はアジド体)をヒドラジンで処理(又は還元)する方法等が好ましい。

【0253】上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、またスルホニル化及びフタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を作用させる反応においては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0254】また、ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が、さらにアジド体の還元反応において水素化金属錯体を用いる場合、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を、トリフェニルホスフィン等でホスフィン還元を行う場合、例えば含水テトラヒドロフラン等を、接触還元による還元では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等を使用することが好ましい。

【0255】使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では、一般式(I I-d)の化合物1モルに対し、アソジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド(又はジフェニルリン酸アジド)がそれぞれ1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。また、スルホニル化後、フタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を反応させる反応では、一般式(I I-d)の化合物1モルに対し、スルホニル化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルであり、この際使用される塩基はスルホニル化剤に対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルである。次段階のフタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を反応させる反応では、スルホニル化剤1モルに対し、フタルイミド及び塩基又はアジ化ナトリウムを1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル使用する。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、フタルイミド体1モルに対し、ヒドラジンが1モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルであり、アジド体の水素化金属錯体又はトリフェニルホスフィンによる還元反応では、アジド体1モルに対し、還元剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルである。

【0256】前記光延反応では、反応温度は、通常、-70°C~100°C、好ましくは20°C~50°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応の場合、反応温度は、通常、0°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20°C~100°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。アジド体を還元してアミン体へ変換する反応では、還元剤として水素化金属

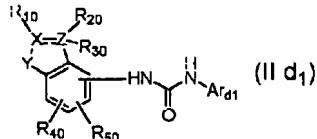
錯体を用いる場合、反応温度は、通常、-70°C~150°C、好ましくは-20°C~50°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~10時間であり、また還元剤としてトリフェニルホスフィンを用いる場合、反応温度は、通常、20°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは30°C~100°Cであり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。接触還元による還元の場合、反応温度は、通常、0°C~100°C、好ましくは20°C~50°Cであり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは10分間~24時間である。

【0257】反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(I I-e)の化合物を製造することができる。

【0258】一般式(I I-d)の化合物の中で、一般式(I I-d₁)

【0259】

【化113】



[式中、Ard₁は、置換基: -T₁-CH(R₄₁)-O-H (ここにおいて、R₄₁は、水素原子、適宜、保護された置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アラルキル基、芳香環基、複素芳香環基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の脂肪族環基を意味し、T₁は前記の意味を有する)を含む前記のArd₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

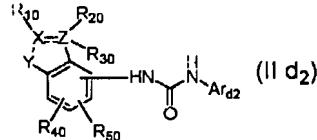
【0260】

【化114】

は、前記の意味を有する]で表される化合物について、酸化反応を行い、一般式(I I-d₂)

【0261】

【化115】



[式中、Ard₂は、置換基: -T₁-C(=O)-R₄₁ (ここにおいて、R₄₁及びT₁は前記の意味を有する)を含む前記のArd₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

(45) 02-220338 (P 2002-220338A)

【0262】

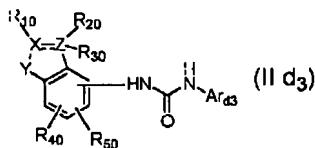
【化116】

—

は、前記の意味を有する]の化合物とした後、還元的アミノ化を行い、一般式(II-d₃)

【0263】

【化117】



[式中、Ar_{d3}は、置換基: -T₁-CH(R_{d1})-N R_{d2}R_{d3}(ここにおいて、R_{d2}及びR_{d3}は、どちらか一方が水素原子、又は同一若しくは異なって、適宜、保護された置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アラルキル基、芳香環基、複素芳香環基若しくは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の脂肪族環基を意味し、R_{d1}及びT₁は前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0264】

【化118】

—

は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0265】一般式(II-d₁)の化合物を酸化して一般式(II-d₂)の化合物を合成する反応は、合成上一般によく知られた酸化反応を適用することができる。

【0266】一般式(II-d₂)の化合物とR_{d2}R_{d3}NH(式中、R_{d2}及びR_{d3}は前記の意味を有する)で表される化合物との還元的アミノ化反応は、一般式(II-d₂)の化合物1モルに対し、R_{d2}R_{d3}NHを1モルないし過剰モル、好ましくは3~5モル用い、還元剤として、例えば水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等を1モルないし過剰モル、好ましくは3~5モル用い、必要に応じてモレキュラーシーブス3Aを一般式(II-d₂)の化合物の重量の3倍量を加えて行う。

【0267】反応は、通常不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、クロロホルム、メタノール又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~60°Cである。

【0268】一般式(II-d₁)の化合物から一般式(II-d₂)の化合物を経て、一般式(II-d₃)の化合物を合成する工程は、変換法Bに示すようにウレア

部分を保護した後においても同様に行うことができる。

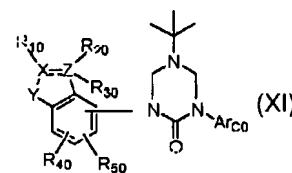
【0269】このようにして得られた一般式(II-c)の化合物、一般式(II-d)の化合物及び一般式(II-e)の化合物は、適宜保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。なお、保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0270】変換法B

本製造法は、当該ウレア部分を保護した後、変換を行う方法である。一般式(XI)

【0271】

【化119】



[式中、Ar_{co}、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0272】

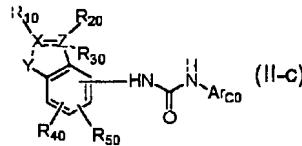
【化120】

—

は、前記の意味を有する]の化合物は、一般式(II-c)

【0273】

【化121】



[式中、Ar_{co}は、置換基: -T₁-OR₆(ここにおいて、R₆及びT₁は前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0274】

【化122】

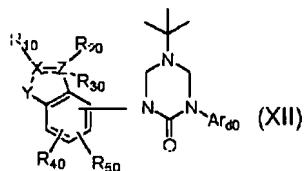
—

は、前記の意味を有する]の化合物をtert-ブチルアミン及びバラホルムアルデヒドから調製したイミン中で攪拌することにより製造し、本変換反応の原料化合物と/orすることができ、さらに一般式(XI)の化合物の水酸基の保護基を除去することにより、一般式(XII)

【0275】

【化123】

(46) 02-220338 (P 2002-220338A)



【式中、 $A_{r_{d0}}$ は、置換基： $-T_1-OH$ （ここにおいて、 T_1 は、前記の意味を有する）を含む前記の A_{r_0} を意味し、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0276】

【化124】

—

は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0277】一般式(XI)の化合物を製造する反応は、一般式(I I -c)の化合物1モルに対し、*tert*-ブチルアミン及びパラホルムアルデヒドから調製したイミンを3～5モル、好ましくは4モルを用いて行う。

【0278】上記反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

【0279】反応温度は、通常、50°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは80°C～150°Cであり、反応時間は、通常、12時間～72時間、好ましくは24時間～72時間である。必要に応じて、反応を促進させるために例えば硫酸等の鉱酸を1滴加えてもよい。

【0280】一般式(XI I)の化合物は、一般式(X I)の化合物を用いて、前記変換法Aの一般式(I I -c)の化合物から一般式(I I -d)の化合物を製造する工程の方法に準じて行うことができる。

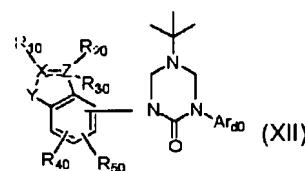
【0281】一般式(XI I)の化合物は、一般式(I)の化合物を製造するための鍵中間体であり、例えば以下の変換法Cないし変換法Eに示すように、一般式(XI I)の化合物又はその誘導体を用いて、誘導化を行うことができる。

【0282】変換法C

一般式(XI I)

【0283】

【化125】



【式中、 $A_{r_{d0}}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0284】

【化126】

—

は、前記の意味を有する]の化合物と一般式(XI I)。

【0285】

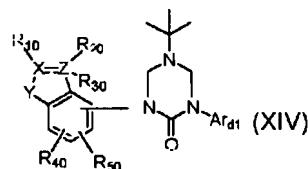
【化127】



【式中、 A_{r_2} は1ないし2個のニトロ基により置換されたフェニル基を示し、 R_8 は1ないし3個のメトキシ基により置換されたベンジル基を意味する]で表される化合物と反応させることにより、一般式(XI V)

【0286】

【化128】



【式中、 $A_{r_{d1}}$ は、置換基： $-T_1-N(R_8)SO_2A_{r_2}$ （ここにおいて、 T_1 、 R_8 、 A_{r_2} は、前記の意味を有する）を含む前記の A_{r_0} を意味し、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0287】

【化129】

—

は、前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

【0288】反応は、一般式(XI I)の化合物1モルに対して、一般式(XI I I)の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1～3モル用いて、光延反応の常法に従って行われる。例えばジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸のジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類により一般式(XI I)の化合物を活性化し、一般式(XI I I)の化合物と反応させることにより、一般式(XI V)の化合物を得ることができる。

【0289】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0290】使用される試薬の量は、一般式(XI I)の化合物1モルに対して、例えばジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸のジエステルと例えばトリフェニルホスフィン等のホスフィン類をそれぞれ1モルないし過剰モル、好ましくは1モル～3モルである。

(47) 02-220338 (P 2002-220338A)

【0291】反応温度は、通常、0°Cないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20°C~40°Cである。

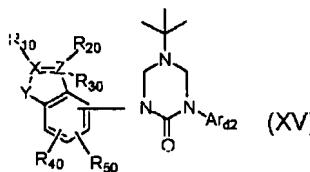
【0292】反応時間は、通常、1時間~24時間、好ましくは2時間~24時間である。

【0293】反応終了後、通常の処理を行い、一般式(XIV)で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式(XIV)で表される化合物を、常法に従って精製し、一般式(XIV)の化合物を得ることができる。

【0294】一般式(XIV)の化合物から一般式(XV)

【0295】

【化130】



[式中、Ard2は、置換基: -T1-NHSO2Ar2(ここにおいて、T1、Ard2は、前記の意味を有する)を含む前記のAr0を意味し、X、Y、Z、R10、R20、R30、R40、R50及び式

【0296】

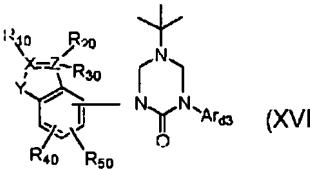
【化131】

は、前記の意味を有する]の化合物を生成する反応は、アミノ基の保護基の1種であるアラルキル基の通常の除去方法、例えば前記文献記載の方法に従って行われる。

一般式(XV)の化合物から一般式(XVI)

【0297】

【化132】



[式中、Ard3は、置換基: -T1-N(Rq)SO2Ar2(ここにおいて、Rq、T1、Ard2は、前記の意味を有する)を含む前記のAr0を意味し、X、Y、Z、R10、R20、R30、R40、R50及び式

【0298】

【化133】

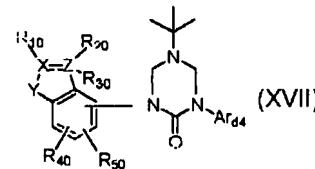
は、前記の意味を有する]の化合物を生成する反応は、一般式(XV)の化合物1モルに対し、Rq-OH(ここにおいて、Rqは前記の意味を有する)を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用いて、一般式(XI)の化合物と一般式(XIII)の化合物との反応

と同様な方法で行うことができ、従って、反応条件等も同様な条件を適用できる。

【0299】一般式(XVI)の化合物から一般式(XVII)

【0300】

【化134】



[式中、Ard4は、置換基: -T1-NHRq(ここにおいて、Rq、T1は、前記の意味を有する)を含む前記のAr0を意味し、X、Y、Z、R10、R20、R30、R40、R50及び式

【0301】

【化135】

は、前記の意味を有する]の化合物を生成する反応は、例えばアリールスルホンアミドの加水分解の常法に従って、例えばチオフェノール、炭酸ナトリウム等を使用して、不活性溶媒中で作用させることにより行うことができる。当該不活性溶媒としては例えばジメチルホルムアミド等が好ましい。

【0302】Rqに合成上、変換可能な置換基が存在する場合、一般式(XVI)の化合物に対し、必要に応じて合成反応を行うことにより、適宜置換基を導入した後、一般式(XVI)の化合物から一般式(XVII)へ変換する反応と同様の条件を適用することができる。

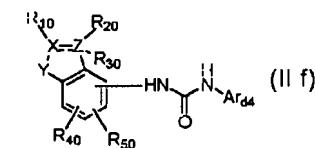
【0303】反応温度は、通常、20°Cないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20°C~80°Cである。

【0304】反応時間は、通常、2時間~48時間、好ましくは2時間~24時間である。

【0305】一般式(XVII)の化合物から一般式(XII-f)

【0306】

【化136】



[式中、Ard4は、置換基: -T1-NHRq(ここにおいて、Rq、T1は、前記の意味を有する)を含む前記のAr0を意味し、X、Y、Z、R10、R20、R30、R40、R50及び式

【0307】

【化137】

(48) 102-220338 (P2002-220338A)

は、前記の意味を有する]の化合物を生成する反応は、一般式(XVII)の化合物に適当な酸、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等を作用させて行うことができる。必要であれば、テトラヒドロフラン、クロロホルム等の不活性溶媒と酸とを混合して反応を行うことができる。

【0308】また、一般式(XVI)の化合物に対し、必要に応じてR_q上の置換基の変換反応を行うことにより、適宜置換基を導入した化合物に対しても同様の反応を行うことができる。

【0309】一般式(II-f)の化合物は、一般式(XXIII)の化合物に対し、還元的アミノ化を行うことによっても合成できる。この合成方法においては、還元的アミノ化反応の前後の適当な段階において、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸等で処理することにより、ウレア部分の保護基を除去することにより、一般式(I-f)の化合物を製造することができる。

【0310】本製造法の各工程における化合物中に保護基が存在する場合、それぞれ上記工程の適当な段階において、これらの保護基の除去を行い、最終的にすべての保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。

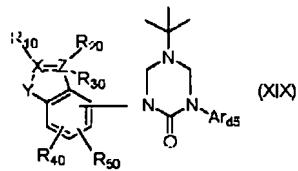
【0311】保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0312】変換法D

本変換は、変換法Cで製造した一般式(XVII)の化合物を使用して、一般式(XIX)

【0313】

【化138】



[式中、Ard₅は、置換基: -T₁-NR_q-T₂-R_p (ここにおいて、T₂は、カルボニル基又はスルホニル基を示し、R_p、R_q、T₁、Ard₂は、前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0314】

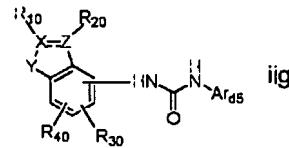
【化139】

—

は、前記の意味を有する]の化合物とし、次いで一般式(I-I-g)

【0315】

【化140】



[式中、Ard₅は、置換基: -T₁-NR_q-T₂-R_p (ここにおいて、T₁、Ard₂、R_p、R_q及びT₂は、前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0316】

【化141】

—

は、前記の意味を有する]の化合物を製造するものである。

【0317】一般式(XVII)の化合物から一般式(XIX)を製造する反応は、一般式(XVII)の化合物と一般式(XVII)R_p-T₂-OH [R_p及びT₂は前記の意味を有する]で表されるカルボン酸、スルホン酸、又はそれらの反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。一般式(XVII)のカルボン酸又はスルホン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。一般式(XVII)のカルボン酸を用いる場合には、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ1、3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の総合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

【0318】一般式(XVII)化合物と一般式(XVII)の化合物との反応は、一般式(XVII)の化合物1モルに対して、一般式[(XVII)の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル用いて行われる。

【0319】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0320】反応温度は、通常、-20°Cないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0°C~50°Cである。反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。

【0321】また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-

(49) 02-220338 (P2002-220338A)

ジメチルアミノピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行なうことが好ましい。

【0322】当該塩基の使用量は、一般式(XVII I)の化合物1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

【0323】一般式(XVII III)の酸ハロゲン化物は、一般式(XVII III)のカルボン酸又はスルホン酸を定法に従って、ハロゲン化剤と反応させることによって得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、オキザリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

【0324】一般式(XVII III)のカルボン酸の混合酸無水物は、一般式(XVII III)のカルボン酸を定法に従って、例えばクロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

【0325】一般式(XVII III)のカルボン酸の活性エステルは、一般式(XVII III)のカルボン酸を定法に従って、例えばN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

【0326】一般式(XVII III)のカルボン酸の活性アミドは、一般式[x vi i i]のカルボン酸を定法に従って、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

【0327】このようにして得られた一般式(XIX)の化合物から適宜保護基を除去して、一般式(I I-g)の化合物を得、更に保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。

【0328】一般式(XIX)の化合物に適当な酸、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等を作用させて一般式(I I-g)の化合物を製造することができる。必要であれば、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム等の不活性溶媒と酸とを混合して反応を行うことができる。

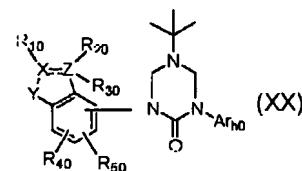
【0329】また、一般式(I I-g)の化合物は、本製造法の方法に準じて、変換法Aの一般式(I I-f)の化合物を原料として製造することができる。

【0330】変換法E

本変換法は、一般式(XII)の化合物を使用して、一般式(XX)

【0331】

【化142】



[式中、Ar₁₀は、置換基: -T₁-O-R_p (ここにおいて、R_p及びT₁は、前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

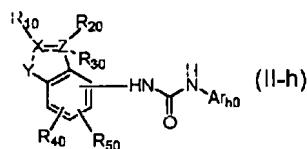
【0332】

【化143】

は、前記の意味を有する]の化合物とし、次いで一般式(I I-h)

【0333】

【化144】



[式中、Ar₁₀は、置換基: -T₁-O-R_p (ここにおいて、R_p及びT₁は、前記の意味を有する)を含む前記のAr₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0334】

【化145】

は、前記の意味を有する]の化合物を製造するものである。

【0335】一般式(XII)の化合物を使用して一般式(XX)の化合物を製造する方法は、アルコールをエーテルへ変換する各種の合成方法及び反応条件が利用できる。例えばアリールエーテルの合成には、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィンを用いてアリールアルコールと反応を行う、いわゆる光延反応を行うのが好ましい。また、アルキルエーテルの合成方法としては、例えば塩基の存在下、一般式(XX I)R_p-OH (式中、R_pは、前記の意味を有する)のアルコールから得られるハロゲン化物(市販の試薬が入手できる場合は市販の試薬)又はスルホン酸エステル、例えばメタンスルホン酸エステルを反応させる方法等が挙げられる。さらにアルキルエーテル及びアリールエーテルの合成方法としては、例えば一般式(XII)の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式(XX I)R_p-OHのアルコールと反応させる方法等が挙げられる。該アルコールから該ハロゲン化物への変換は、通常の方法、例えば四臭化炭素、トリフェニルホスフィンを四塩化炭素等の不活

(50) 02-220338 (P 2002-220338A)

性溶媒中で反応させることにより得ることができる。また、スルホン酸エステル、例えばメタンスルホン酸エステルは、メタンスルホニルクロリドとトリエチルアミン等の塩基を酢酸エチル等の不活性溶媒中で反応を行うことにより得ができる。

【0336】こうして得られた一般式(XX)の化合物を必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(I I - h)の化合物を製造することができる。

【0337】上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、ハロゲン化においては、例えば四塩化炭素、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またスルホニル化においては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

【0338】使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では、一般式(X I I)の化合物1モルに対し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びアリールアルコールがそれぞれ1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。また、一般式(X X I)のアルコールをハロゲン化後、一般式(X I I)の化合物を反応させる反応では、一般式(X X I)のアルコール1モルに対し、ハロゲン化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルであり、次段階の一般式(X I I)の化合物を反応させる反応では、一般式(X I I)の化合物1モルに対し、ハロゲン化物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル、また塩基をハロゲン化物1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル使用する。さらに一般式(X X I)のアルコールをスルホン酸エステルへ変換した後、一般式(X I I)の化合物を反応させる反応では、一般式(X X I)のアルコール1モルに対し、スルホニル化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル、また塩基をスルホニル化剤1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル使用であり、次段階の一般式(X I I)の化合物を反応させる反応では、一般式(X I I)の化合物1モルに対し、スルホン酸エステルを1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル、また塩基をスルホン酸エステル1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル使用する。

【0339】一般式(X I I)の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式(X X I)のアルコールと反応させる場合も、上記に従って行うことができる。

【0340】前記光延反応では、反応温度は、通常、-70°C~100°C、好ましくは20°C~50°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30

分間~24時間である。一般式(X X I)のアルコールをハロゲン化後、一般式(X I I)の化合物を反応させる反応では、反応温度は、通常、0°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20°C~100°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。一般式(X X I)のアルコールをスルホン酸エステルへ変換した後、一般式(X I I)の化合物を反応させる反応では、反応温度は、通常、0°C~100°C、好ましくは0°C~30°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~10時間である。なお、一般式(X I I)の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式(X X I)のアルコールと反応させる場合も、上記に従って行うことができる。

【0341】反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(I I - h)の化合物を製造することができ、更に全ての保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。

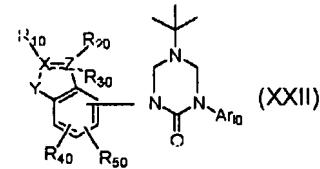
【0342】保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0343】変換法F

本変換法は、一般式(X I I)の化合物を使用して、一般式(X X I I)

【0344】

【化146】



[式中、Ar₁₀は、置換基: -T₁-CHO (ここにおいて、T₁は、前記の意味を有する) を含む前記のAr₁₀を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0345】

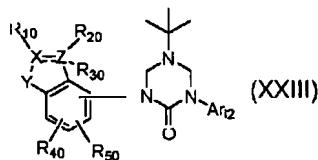
【化147】

は、前記の意味を有する]の化合物とした後、一般式(X X I I I)

【0346】

【化148】

(51) 02-220338 (P 2002-220338A)



【式中、 Ar_{12} は、置換基： $-T_1-CH=Ar_v$ （ここにおいて、 T_1 は、前記の意味を有し、 Ar_v は、エステル基を示す）を含む前記の Ar_0 を意味し、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0347】

【化149】

は、前記の意味を有する】の化合物を製造するものである。

【0348】反応は、一般式（XIII）の化合物1モルに対し、二酸化マンガンを1モルないし過剰モル、好ましくは20モル用いて行い、一般式（XXII）の化合物とした後、例えば、ジアルキルホスホノ酢酸エステルと適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムをそれぞれ1モルないし過剰モル、好ましくは3～5モル用いて反応を行い、一般式（XXIII）の化合物を得ることができる。

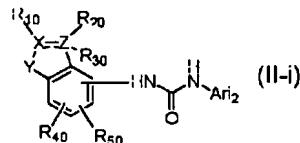
【0349】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。

【0350】反応温度は、一般式（XIII）の化合物から一般式（XXII）の化合物を合成する反応においては、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは、20℃から50℃である。また、一般式（XXII）の化合物から一般式（XXIII）の化合物を合成する反応においては、通常、-78℃～20℃、好ましくは-78℃～0℃である。

【0351】一般式（XXIII）の化合物に対し、反応性ジエン化合物とのディールス・アルダー反応、又は一般的によく知られた1、3双極子付加反応を行った後、酸で処理することにより、一般式（II-i）

【0352】

【化150】



【式中、 Ar_{12} は、置換基： $-T_1-Cy$ （ここにおいて、 T_1 は、前記の意味を有し、 Cy は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、ヘテロ原子を含んでもよい脂肪族環基を有する）を含む前記の Ar_0 を意味し、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0353】

【化151】

は、前記の意味を有する】の化合物を製造することができる。

【0354】反応に用いる各試薬の量は、一般式（XIII）の化合物1モルに対し、反応性ジエン化合物1モルないし過剰モル、好ましくは10モルである。

【0355】上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、又はアセトニトリル等が好ましい。

【0356】反応温度は、0℃～反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～120℃である。

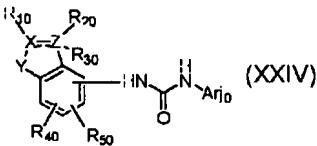
【0357】反応後、得られた化合物に対し、一般式（XVI）の化合物から一般式（II-i）の化合物を製造する工程と同様の条件を適用することにより、一般式（II-i）の化合物を製造することができる。

【0358】変換法G

一般式（XXIV）

【0359】

【化152】



【式中、 Ar_{10} は、置換基： $-Sn-R_w$ 3（ここにおいて、 R_w は、低級アルキル基を示す）を含む前記の Ar_0 を意味し、 X 、 Y 、 Z 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0360】

【化153】

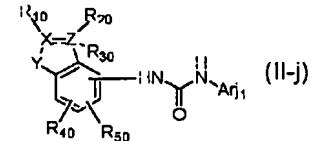
は、前記の意味を有する】の化合物に対し、一般式（XV）

R_x-L_1 (XXV)

【式中、 R_x は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、 L_1 が結合する炭素原子が不飽和結合を有する環式若しくは非環式であってもよい、脂肪族基、芳香環基又は複素芳香環基、 L_1 はハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す】の化合物を反応させることにより、一般式（II-j）

【0361】

【化154】



【式中、 Ar_{11} は、置換基： $-R_x$ （ここにおいて、 R_x

(02-220338 (P2002-220338A)

は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、 Ar_{j1} と結合する炭素原子が不飽和結合を有する環式若しくは非環式であってもよい、脂肪族基、芳香環基又は複素芳香環基を示す)を含む前記の Ar_0 を意味し、X、Y、Z、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

【0362】

【化155】

は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0363】反応は、一般式(XXIV)の化合物1モルに対し、一般式(XXV)の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用い、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)等のバラジウム触媒、例えばトリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子を加え、及び必要に応じて塩化リチウムを添加して、不活性ガス中にて行う。

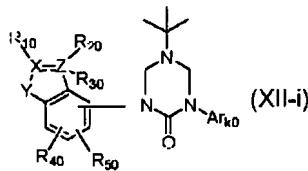
【0364】反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばトルエン等の芳香族炭化水素類が挙げられる。反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは50~130°Cである。

【0365】変換法H

一般式(XII-i)

【0366】

【化156】



[式中、 Ar_{k0} は、置換基: $-(CH_2)_2-OH$ を含む前記の Ar_0 を意味し、X、Y、Z、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び式

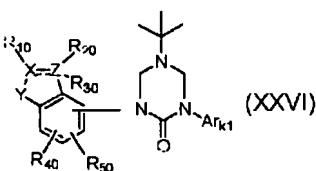
【0367】

【化157】

は、前記の意味を有する]の化合物から一般式(XXV-I)

【0368】

【化158】



[式中、 Ar_{k1} は、置換基: $-CH=CH_2$ を含む前記

の Ar_0 を意味し、X、Y、Z、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、R₄₀、 R_{50} 及び式

【0369】

【化159】

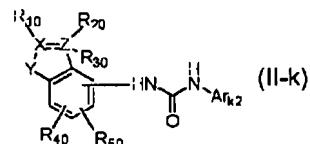
は、前記の意味を有する]の化合物を合成した後、該化合物と一般式(XXVII)

 R_y-SH (XXVII)

[ここにおいて、 R_y は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、脂肪族基又は芳香環基を示す]の化合物とを反応させ、一般式(I I-k)

【0370】

【化160】



[式中、 Ar_{k2} は、置換基: $-(CH_2)_2-SR_y$ (ここにおいて、 R_y は、前記の意味を有する)を含む前記の Ar_0 を意味し、X、Y、Z、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、R₄₀、 R_{50} 及び式

【0371】

【化161】

は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0372】一般式(XII-i)の化合物から一般式(XXVII)の化合物を合成する反応において、一般式(XII-i)の化合物1モルに対し、例えば塩化メタヌスルホニルを1ないし過剰モル、好ましくは1~3モルを用い、適当な塩基、例えば1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)等の脂肪族第3級アミンを1ないし過剰モル、好ましくは1~3モルを用いて行う。

【0373】反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~50°Cである。

【0374】一般式(XXVII)の化合物から一般式(I I-k)の化合物を合成する反応において、一般式(XXVII)の化合物1モルに対し、 R_y-SH を1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル用い、ナトリウムエトキシド等の塩基を1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル加えて、反応終了後、塩酸等の酸で処理することにより一般式(I I-k)の化合物を得る。

【0375】反応は、通常、例えばメタノール、エタノール等のアルコール中で行う。反応温度は、0°Cから用いる反応の沸点、好ましくは0~50°Cである。

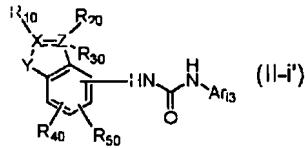
【0376】一般式(XXVII)の化合物に対し、一般

(02-220338 (P2002-220338A))

式(XXIII)の化合物から一般式(I-1')の化合物を合成する工程と同様の反応を行い、一般式(I-1')

【0377】

【化162】



〔式中、Ar₁₃は、置換基：-T₁-C(y')（ここにおいて、T₁は、前記の意味を有し、C(y')は、適宜、保護された置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでもよい脂肪族環基を有する）を含む前記のAr₁を意味し、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0378】

【化163】

—

は、前記の意味を有する〕の化合物を製造することができる。反応は、一般式(XXIII)の化合物から一般式(I-1')の化合物を合成する工程と同様の条件により行うことができる。

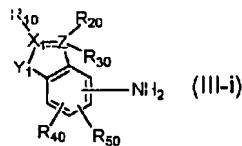
【0379】次に、本発明の原料化合物の製造法について説明する。本発明の一般式(I)の化合物は、前記の通り、主として一般式(III)の化合物及び一般式(IV)の化合物並びに一般式(V)の化合物及び一般式(VI)の化合物を原料化合物として使用して製造することができる。これらの原料化合物は、公知化合物からそれ自体公知の一般的な合成手法を利用して、製造することができるが、主要な製造ルートを以下に説明する。

【0380】一般式(III)の化合物は、合成法Aないし合成法Jの方法により、一般式(IV)の化合物は、合成法Kないし合成法Mの方法により、一般式(V)の化合物は、合成法Nの方法により、製造することができる。

【0381】製造法Aで使用する一般式(III)の化合物の内、Xが窒素原子で、YがC=Oの化合物、即ち一般式(I-1')

【0382】

【化164】



〔式中、X₁は窒素原子、Y₁はC=Oを示し、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0383】

【化165】

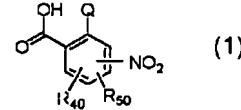
は、前記の意味を有する〕の化合物は、以下の合成法Aで製造することができる。

【0384】合成法A

一般式(1)

【0385】

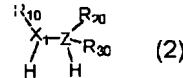
【化166】



〔式中、Qは、ハロゲン原子を示し、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する〕で表されるカルボン酸を活性誘導体に導き、該活性誘導体(1')と一般式(2)

【0386】

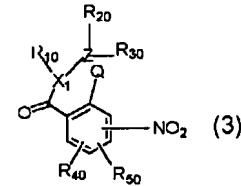
【化167】



〔式中、X₁、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びZは、前記の意味を有する〕の化合物とを反応し、一般式(3)

【0387】

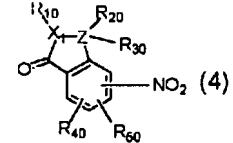
【化168】



〔式中、X₁、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀、Q及びZは、前記の意味を有する〕の化合物とした後、パラジウム錯体を触媒として用いて、この化合物を分子内閉環反応に付すことにより、一般式(4)

【0388】

【化169】



〔式中、X₁、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及びZは、前記の意味を有する〕の化合物とし、次いで還元剤を作用させることにより製造することができる。

【0389】一般式(1)のカルボン酸の活性誘導体(1')と一般式(2)の化合物との反応は、前記交換法Dで一般式(XVII)の化合物から一般式(X)の化合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、従って反応条件等も同様な条件が適用できる。

【0390】一般式(3)の化合物から一般式(4)の化合物を製造する反応は、一般式(3)の化合物1モル

(54) 102-220338 (P2002-220338A)

に対し、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を5～50重量%、好ましくは10～20重量%、及び例えば酢酸カリウム等の塩基を2モル～10モル、好ましくは2モル～5モル用いて行われる。

【0391】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0392】反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～100℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは5時間～24時間である。

【0393】一般式(III-i)の化合物は、一般式(4)の化合物を適当な条件を選択することにより、R₂₀がR₁₀及びXと形成する5員又は6員環が不飽和である化合物(III-i_a)及び飽和である化合物(III-i_b)を製造することができる。

【0394】反応は、一般式(4)の化合物1モルに対し、例えば塩酸酸性条件下で鉄粉を5モル～20モル、好ましくは5モル～10モルを作用することにより、不飽和である化合物(III-i_a)を、また一般式(4)の化合物1モルに対し、例えば10%パラジウム炭素触媒を5～50重量%、好ましくは10%～20重量%用い、接触還元を行うことにより、飽和である化合物(III-i_b)を得ることができる。

【0395】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、塩酸酸性条件下で鉄粉を作用させる反応においては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、さらに接触還元に対しては例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばメタノール、エタノール等のアルコール類又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0396】反応温度は、通常、塩酸酸性条件下で鉄還元を行う場合、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～50℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは30分間～2時間であり、接触還元に対しては0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～50℃であり、反応時間は、通常、1時間～48時間、好ましくは5時間～24時間である。

【0397】反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(III)の化合物を製造することができる。

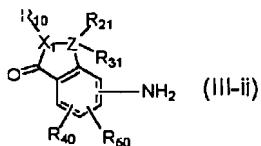
【0398】保護基の除去方法は当該保護基の種類及び

目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0399】製造法Aの原料である、一般式(III-i_i)

【0400】

【化170】



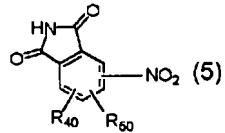
[式中、R₂₁は、水素原子又は水酸基、R₃₁は、水素原子を示し、R₁₀、R₄₀、R₆₀及びX₁は、前記の意味を有する]で表される化合物(Xが窒素原子、YがC=O、Zが炭素原子の化合物)は、以下に示す製造法により製造することができる。

【0401】合成法B

一般式(III-i_i)の化合物は、一般式(5)

【0402】

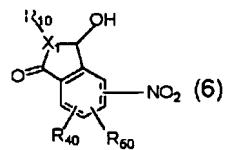
【化171】



[式中、R₄₀及びR₆₀は、前記の意味を有する]の化合物に対し、光延反応によりアルキル化を行った後、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、一般式(6)

【0403】

【化172】



[式中、X₁、R₁₀、R₄₀及びR₆₀は、前記の意味を有する]の化合物とし、さらにパラジウム触媒による接触還元を行うことにより合成することができる。

【0404】一般式(5)の化合物の光延反応は、一般式(XII)の化合物から一般式(XX)の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。光延反応の後、水素化ホウ素ナトリウムを用いる一般的に知られた還元方法を適用することにより、一般式(6)の化合物を合成する。

【0405】一般式(6)の化合物から一般式(III-i_i)の化合物を合成する反応は、例えば水酸化パラジウム等のパラジウム触媒を用いて、接触還元を行う。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン、メタノール等が挙げられ

(55) 02-220338 (P 2002-220338A)

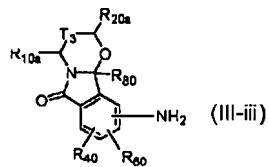
る。反応温度は、通常、20°Cから用いる溶媒の沸点、好ましくは20~50°Cである。

【0406】接触還元の反応条件を適宜、調節することにより、一般式(III-i₁i₂) (ここにおいて、R₂₁は水素原子を示し、X₁、R₁₀、R₃₁、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する)の化合物と、一般式(III-i₁i₂) (ここにおいて、R₂₁は水酸基を示し、X₁、R₁₀、R₃₁、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する)の化合物とを合成することができる。

【0407】製造法Aの原料である、一般式(III-i₁i₂)

【0408】

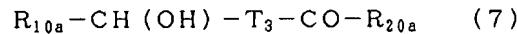
【化173】



【式中、T₃は、単結合又は炭素数が1ないし3の、適宜、保護された置換基を有していてもよい、アルキル基若しくはアラルキル基、R_{10a}及びR_{20a}は、同一又は異なって、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和炭化水素基、R₈₀は、水素原子又はR_{20a}若しくはT₃と結合して環構造を形成していてもよく、適宜、保護された置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和炭化水素基を示し、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する】で表される化合物は、以下に示す製造法により製造することができる。

【0409】合成法C

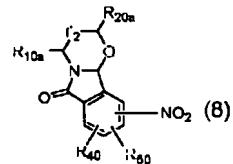
一般式(III-i₁i₂)の化合物は、一般式(5)の化合物に対し、一般式(7)



【式中、T₃、R_{10a}及びR_{20a}は、前記の意味を有する】の化合物を用いて光延反応を行った後、水素化ホウ素ナトリウムにより還元し、酸性条件において環化することにより、一般式(8)

【0410】

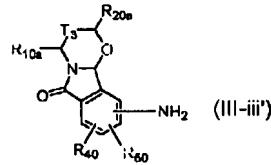
【化174】



【式中、T₃、R_{10a}、R_{20a}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する】の化合物を合成した後、接触還元を行うことにより一般式(III-i₁i₂)

【0411】

【化175】



【式中、T₃、R_{10a}、R_{20a}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する】の化合物を合成し、さらにR₈₀-L_{iii} (ここにおいて、L_{iii}はハロゲン原子を示す)を用いて置換基の導入を行い、一般式(III-i₁i₂)の化合物を製造することができる。

【0412】一般式(5)の化合物の光延反応は、一般式(XII)の化合物から一般式(XX)の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。光延反応の後、水素化ホウ素ナトリウムを用いる一般的に知られた還元方法により還元を行う。次いで、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸又はギ酸等の有機酸を加えて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応を行うことにより、一般式(8)の化合物を合成することができる。

【0413】反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点まで、好ましくは70~130°Cである。

【0414】一般式(8)の化合物の接触還元は、一般式(6)の化合物から一般式(III-i₁i₂)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して行い、一般式(III-i₁i₂)の化合物を製造することができる。

【0415】一般式(III-i₁i₂)の化合物から一般式(III-i₁i₂)の化合物へ変換する工程は、合成上、一般によく知られたアミノ基の保護基、例えばtert-ブロキシカルボニル基等で保護した後、適当な塩基、例えばリチウムヘキサメチルジシラジド等の存在下、R₈₀-L_{iii}と反応させ、アミノ基の保護基を除去することにより一般式(III-i₁i₂)の化合物を製造することができる。

【0416】アミノ基の保護は、通常の条件に従うことができる。

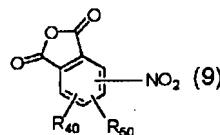
【0417】R₈₀-L_{iii}との反応は、一般式(III-i₁i₂)の化合物の保護基1モルに対し、R₈₀-L_{iii}を1モルから過剰モル、好ましくは3モル用い、リチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基を1モルから過剰モル、好ましくは3モル用いて行う。反応温度は、-78~20°Cが好ましい。なお、アミノ基の保護基の除去方法は、通常の方法に従うことができる。

【0418】一般式(8)の化合物は、一般式(9)

【0419】

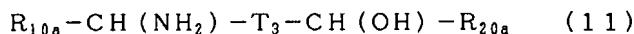
【化176】

(56) 02-220338 (P 2002-220338A)



[式中、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物を還元して、一般式(10)

【0420】



[式中、T₃、R_{10a}及びR_{20a}は、前記の意味を有する]の化合物と反応させることによっても合成することができる。

【0421】一般式(9)の化合物の還元は、一般式(9)の化合物1モルに対し、水素化ホウ素ナトリウムを0.5モル用い、例えばテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で行うのが好ましい。反応温度は、0°C以下、好ましくは-78°Cである。

【0422】一般式(10)の化合物と一般式(11)の化合物との反応は、一般式(10)の化合物1モルに対し、一般式(11)の化合物を1モルないし過剰量、好ましくは1モル用いて、モレキュラーシーブ4Aを、一般式(10)の化合物重量の3倍量を加えて行う。

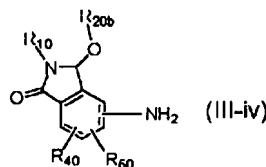
【0423】反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

【0424】反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点まで、好ましくは100~120°Cである。

【0425】製造法Aの原料である、一般式(III-i v)

【0426】

【化178】



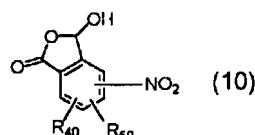
[式中、R_{20b}は、適宜、保護されていてもよい置換基を有する、低級アルキル基又はアラルキル基を示し、R₁₀、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物は、一般式(6)の化合物を原料として、以下の方法により合成できる。

【0427】合成法D

一般式(6)の化合物をR_{20b}-OH (R_{20b}は、前記の意味を有する)と反応させた後、接触還元を行うことにより、一般式(III-i v)の化合物を合成することができる。

【0428】一般式(6)の化合物とR_{20b}-OHとの反応は、一般式(6)の化合物をR_{20b}-OHに溶解し、例えば、p-トルエンスルホン酸を触媒量、好まし

【化177】



[式中、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物とした後、一般式(11)



くは、一般式(6)の化合物1モルに対し、p-トルエンスルホン酸を0.1モル添加して行う。

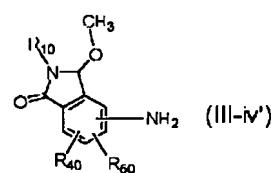
【0429】反応温度は、20°Cから用いるR_{20b}-OH (R_{20b}は、前記の意味を有する)の沸点まで、好ましくは、90~100°Cである。

【0430】次いで、一般式(6)の化合物から一般式(III-i v)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(III-i v)の化合物を合成することができる。

【0431】一般式(III-i v)の化合物を原料として、製造法Aに従って合成される一般式(II)で表される化合物は、一般式(III-i v')

【0432】

【化179】

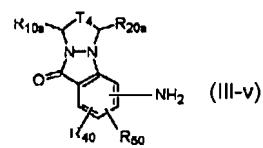


[式中、R₁₀、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物と一般式(IV)の化合物から合成される一般式(II)の化合物に対して、一般式(6)の化合物とR_{20b}-OHとの反応と同様の条件を適用することによっても製造することができる。

【0433】製造法Aの原料である、一般式(III-i v)

【0434】

【化180】

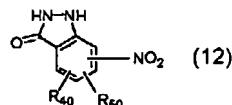


[式中、T₄は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、炭素数1ないし2のアルキレン基を示し、R_{10a}、R_{20a}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物は、一般式(1)の化合物を、ヒドラジドとした後、環化し、一般式(12)

【0435】

【化181】

(57) 02-220338 (P 2002-220338A)



(12)

[式中、 L_a は、ハロゲン原子を示し、 T_4 、 R_{10a} 及び R_{20a} は、前記の意味を有する]の化合物と反応を行い、次いで接触還元を行うことにより合成することができる。

【0436】合成法E

一般式(1)の化合物のヒドラジドは、一般式(1)の化合物と一般式(2)の化合物との反応と同様に行うことができる、従って、一般式(1)の化合物を同様の条件を用いて活性化した後、ヒドラジンと反応させることにより合成することができる。

【0437】用いる試薬の量は、一般式(1)の化合物に対し、ヒドラジンを1モルから過剰量、好ましくは1～3モルである。

【0438】反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

【0439】反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点まで、好ましくは、20～50℃である。

【0440】このようにして得られたヒドラジドは、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で加熱することにより、一般式(12)の化合物を合成できる。

【0441】一般式(12)の化合物と一般式(13)の化合物との反応は、一般式(12)の化合物1モルに対し、一般式(13)の化合物を1モルから少過剰、好ましくは1モルを用い、例えばジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で行う。通常、塩基を加える必要はないが、適宜、例えばトリエチルアミン等の第3級アミンの存在下で反応を行うことができる。

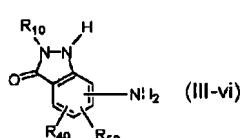
【0442】反応温度は、通常、室温から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは100～120℃である。

【0443】上記反応を行った後、一般式(6)の化合物から一般式(III-i)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(II-i)の化合物を合成することができる。

【0444】製造法Aの原料である一般式(III-i)

【0445】

【化182】



(III-vi)

[式中、 R_{10} 、 R_{40} 及び R_{60} は、前記の意味を有する]の化合物の合成は、一般式(12)の化合物を原料とし

[式中、 R_{40} 及び R_{50} は、前記の意味を有する]の化合物とした後、一般式(13)

(13)

て以下に示す方法により行うことができる。

【0446】合成法F

一般式(III-i)の化合物は、一般式(12)の化合物に対し、一般式(14)

R₁₀-L_a (14)

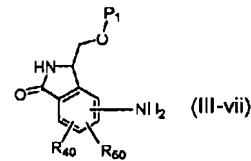
[式中、 L_a は前記の意味を有する]の化合物と反応させた後、接触還元を行うことにより合成できる。

【0447】一般式(12)の化合物と一般式(14)の化合物から一般式(III-i)の化合物を合成する反応は、一般式(12)の化合物から一般式(III-v)の化合物を合成する反応と同様の条件を適用して行うことができる。

【0448】製造法Aの原料である一般式(III-i)

【0449】

【化183】



[式中、 P_1 は、水酸基の保護基を示し、 R_{40} 及び R_{50} は、前記の意味を有する]の化合物は、一般式(1)の化合物を原料として以下に示す方法により行うことができる。

【0450】合成法G

一般式(1)の化合物とアミノマロン酸ジエチルエステルとからアミド化合物を合成した後、環化し、次いで塩基性条件下で脱炭酸反応を行う。得られた化合物のエステル基を還元し、新たに生じた水酸基を適当な保護基を用いて保護した後、接触還元を行うことにより、一般式(III-vi)の化合物を合成することができる。

【0451】一般式(1)の化合物とアミノマロン酸ジエチルエステルとの反応は、一般式(XVII)の化合物から一般式(XIX)の化合物を合成する工程と同様の条件を適用して行うことができる。

【0452】環化反応は、適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムを用いて行う。反応に用いる試薬の量は、アミド化合物1モルに対し、水素化ナトリウムを1モルから過剰モル、好ましくは1～3モルを用いる。

【0453】反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度は、0℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましく

(58) 02-220338 (P2002-220338A)

は20~100°Cである。

【0454】次いで行う脱炭酸反応は、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムを、環化体1モルに対し、1モルから過剰モル、好ましくは3~5モル用いて行う。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはエタノール等のアルコール類が好ましい。反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは50~100°Cが好ましい。

【0455】エステルの還元は、合成に一般的に用いられるエステルの還元方法、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うことができる。用いる試薬の量は、エステル体1モルに対し、水素化ホウ素ナトリウムを1モルから過剰モル、好ましくは3~10モルである。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはメタノール、エタノール等が好ましい。反応温度は、0°Cから20°C、好ましくは0°Cである。

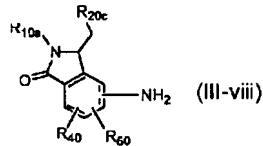
【0456】新たに生じた水酸基の保護基としては、製造法Aに挙げたものを用いることができるが、好ましくはtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等である。反応条件は、一般によく知られた条件を適用することができる。

【0457】上記反応を行った後、一般式(6)の化合物から一般式(III-i)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(II-i)の化合物を合成することができる。

【0458】製造法Aの原料である、一般式(III-ii)

【0459】

【化184】



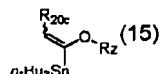
【式中、R_{10a}は、適宜、保護された置換基を有してもよい、飽和又は不飽和炭化水素基、R_{20c}は、水素原子又は適宜、保護された置換基を有してもよい、飽和若しくは不飽和炭化水素基を示し、R₄₀及びR₆₀は、前記の意味を有する】の化合物は、一般式(1)の化合物を原料として、下記に示す方法により合成することができる。

【0460】合成法H

一般式(1)の化合物をエステル化し、該エステル化合物と一般式(15)

【0461】

【化185】

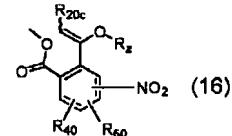


【式中、R_zは、メチル基又はエチル基を示し、R

_{20c}は、前記の意味を有する】の化合物とのカップリング反応を行い、一般式(16)

【0462】

【化186】



【式中、R_z、R_{20c}、R₄₀及びR₆₀は、前記の意味を有する】の化合物を得る。次いで、一般式(16)の化合物をR_{10a}-NH₂(R_{10a}は、前記の意味を有する)を用いてアミド化し、酸性条件下で環化を行った後、アルコキシ基及びニトロ基を順次還元して、一般式(III-ii)の化合物を合成することができる。

【0463】一般式(1)の化合物をメタノール中、少量の濃硫酸を加えて加熱し、メチルエステルとする反応は、合成上、一般的によく知られた条件を用いて行う。

【0464】上記メチルエステル体と一般式(15)の化合物との反応は、メチルエステル体1モルに対し、一般式(15)の化合物を1から過剰モル、好ましくは1~3モル用い、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を触媒量、好ましくは3~5モル%用いて行う。

【0465】反応は、通常、不活性溶媒中において行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は、50~用いる溶媒の沸点、好ましくは70~100°Cである。

【0466】一般式(16)の化合物とR_{10a}-NH₂のアミド化は、一般式(XVII)の化合物から一般式(XIX)の化合物を合成する工程と同様の条件を適用して行うことができる。

【0467】上記反応により得られるアミド体の環化反応は、酸成条件下、例えば濃塩酸とエタノール等の不活性溶媒との混合溶媒中において行う反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~50°Cである。

【0468】アルコキシ基の還元は、例えばトリエチルシランを用いて、適当な酸を加えて行うことができる。用いる試薬の量は、環化体1モルに対し、トリエチルシランを1モルから過剰モル、好ましくは3~5モル、添加する酸としては、例えば三フッ化ボランのエーテル錯体を1モルから過剰モル、好ましくは3~5モルを用いる。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は、0~50°C、好ましくは20°Cである。

【0469】ニトロ基の還元反応は、一般式(6)の化合物から一般式(III-ii)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(III-ii)

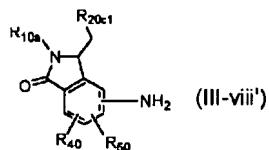
(59) 02-220338 (P2002-220338A)

III-viii') の化合物を合成することができる。

【0470】一般式 (III-viii')

【0471】

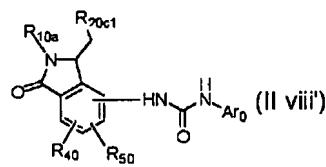
【化187】



[式中、R_{20c1}は、水素原子を示し、R_{10a}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物を原料として、製造法Aに従って合成される、一般式 (III-viii')

【0472】

【化188】

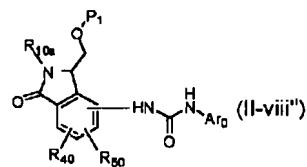


[式中、Ar₀、R_{10a}、R_{20c1}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]で表される化合物は、以下の方法によっても合成することができる。

【0473】一般式 (III-viii') の化合物を一般式 (14) と反応させた後、一般式 (IV) の化合物を用いて製造法Aに従い、一般式 (III-viii')

【0474】

【化189】



[式中、Ar₀、R_{10a}、P₁、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]で表される化合物を得る。次いで、水酸基の保護基を除去し、メタンスルホン酸エステル化後、塩基性条件下で処理を行い、接触還元することにより、一般式 (III-viii') の化合物を合成することができる。

【0475】一般式 (III-viii') の化合物の水酸基の保護基を除去は、合成上、一般によく知られた方法を適用することができる。例えば、保護基がtert-ブチルジメチルシリル基等である場合、濃塩酸を用いてメタノール中で反応を行うことができる。

【0476】メタンスルホン酸エステル化は、上記反応において得られたアルコール体1モルに対し、トリエチルアミンを1モルから過剰モル、好ましくは、1～3モル、塩化メタンスルホニルを1モルから過剰モル、好ま

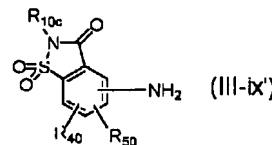
しくは、1～3モル用いて行う。続く塩基処理に用いる塩基としては、例えば1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)等を1モルから過剰モル、好ましくは、1～3モル用いて行う。反応は、通常、不活性溶媒中にて行い、当該不活性溶媒としてはジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、0～50°C、好ましくは0～20°Cである。

【0477】上記反応により得られた化合物に対し、一般式 (6) の化合物から一般式 (III-i') の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式 (III-viii') の化合物を合成することができる。

【0478】製造法Aの原料である、一般式 (III-i')

【0479】

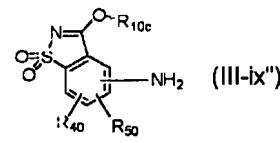
【化190】



[式中、R_{10c}は、適宜、保護された置換基を有してもよい、飽和又は不飽和炭化水素基を示し、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物及び一般式 (III-ix')

【0480】

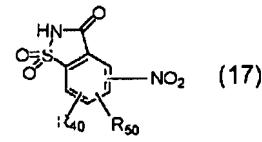
【化191】



[式中、R_{10c}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物は、一般式 (17)

【0481】

【化192】



[式中、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]で表される既知化合物又は当該既知化合物から自体公知の方法で製造される化合物を原料として下記の方法により合成することができる。

【0482】合成法I

一般式 (17) の化合物とR_{10c}-OH [式中、R_{10c}は前記の意味を有する]とを用いて光延反応を行った後、接触還元を行うことにより、一般式 (III-i') の化合物と一般式 (III-ix') の化合物とを合

(60) 02-220338 (P2002-220338A)

成することができる。

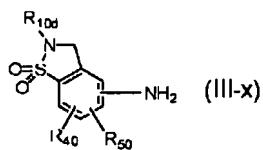
【0483】一般式(17)の化合物の光延反応は、一般式(XII)の化合物から一般式(XX)の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。

【0484】上記反応により得られた化合物の接触還元は、一般式(6)の化合物から一般式(III-i)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して行い、適当な条件で精製分離することにより、一般式(III-i x')の化合物と一般式(III-i x'')の化合物とを合成することができる。

【0485】製造法Aの原料である、一般式(III-x)

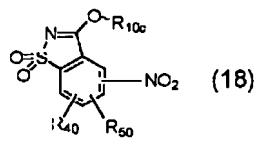
【0486】

【化193】

[式中、R_{10d}は、適宜、保護された置換基を有してもよい、飽和又は不飽和炭化水素基を示し、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物は、合成法Iにおける中間体である、一般式(18)

【0487】

【化194】

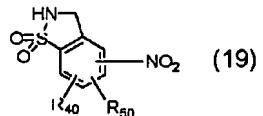
[式中、R_{10c}、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物を原料として下記の方法により合成することができる。

【0488】合成法J

一般式(18)の化合物を還元し、一般式(19)

【0489】

【化195】

[式中、R₄₀及びR₅₀は、前記の意味を有する]の化合物とし、R_{10d}-OH [式中、R_{10c}は、前記の意味を有する]と光延反応を行った後、接触還元を行うことにより、一般式(III-x)の化合物を合成することができる。

【0490】一般式(18)の化合物の還元は、水素化ホウ素ナトリウムを、一般式(18)の化合物1モルに対し、1モルから過剰モル、好ましくは3～5モル用いて行う。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活

性溶媒としてはテトラヒドロフラン等が好ましい。反応温度は、0℃から50℃、好ましくは20℃である。

【0491】一般式(19)の化合物の光延反応は、一般式(XII)の化合物から一般式(XX)の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。

【0492】次いで、一般式(6)の化合物から一般式(III-i)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(III-x)の化合物を合成することができる。

【0493】なお、一般式(1)の化合物、一般式(5)の化合物及び一般式(15)の化合物は公知化合物であるか、公知化合物を利用して自体公知の化学的手法により、製造することができる。

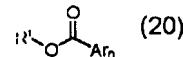
【0494】次に、製造法Aのもう一方の原料化合物である一般式(IV)の化合物の製造法について説明する。一般式(IV)の化合物は、以下の合成法Kないし合成法Mにより、製造することができる。

【0495】合成法K

一般式(IV)の化合物は、一般式(20)

【0496】

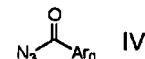
【化196】



[式中、R'は、低級アルキル基を示し、Ar0は、前記の意味を有する]で表されるエステルをヒドラジンで処理した後、亜硝酸を作用させることにより、一般式(IV)

【0497】

【化197】



[式中、Ar0は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0498】一般式(20)の化合物をヒドラジンで処理した後、亜硝酸を作用させて一般式(IV)の化合物へ変換する反応において、用いる各試薬の量は、一般式(20)のエステル1モルに対し、ヒドラジンは1モル～10モル、好ましくは3モル～5モルであり、次段階の亜硝酸を作用させる反応で一般式(20)のエステル1モルに対し、亜硝酸ナトリウムが1モル～5モル、好ましくは3モル～5モルであり、1N塩酸は亜硝酸ナトリウム1モルに対し、1L～5L、好ましくは1L～3Lである。

【0499】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、ヒドラジンとの反応に対しては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が挙げられ、また亜硝酸を作用させる反応では、例えば水；例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、又はそれらの混合物が挙げられる。

(61) 02-220338 (P2002-220338A)

【0500】反応温度は、通常、ヒドラジンとの反応に対する0°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20°C~50°Cであり、反応時間は、通常、1時間~48時間、好ましくは5時間~24時間であり、また亜硝酸を作用させる反応では、0°C~50°C、好ましくは0°C~20°Cであり、反応時間は、通常、30分間~5時間、好ましくは30分間~2時間である。

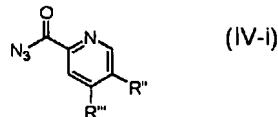
【0501】なお、一般式(20)の化合物は、公知化合物であるか、エステルの合成法の定法に従って、製造することができる。

【0502】合成法L

一般式(IV-i)

【0503】

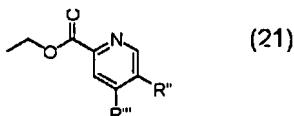
【化198】



【式中、R''及びR'''は、それぞれが結合する炭素原子と共に、窒素原子を包含してもよく、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和若しくは不飽和の5員又は6員環基を示す】の化合物は、公知化合物である、1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステルを原料として、一般式(21)

【0504】

【化199】



【式中、R''及びR'''は、前記の意味を有する】の化合物を合成した後、合成法Kに従い製造することができる。1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステルを一般式(22)

【0505】

【化200】



【式中、R''及びR'''は、前記の意味を有する】の化合物と反応を行い、一般式(21)の化合物を得る。

【0506】反応に用いる試薬の量は、1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステル1モルに対し、一般式(22)の化合物を1モルから過剰モル、好ましくは1から5モルである。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはクロロホルム等が挙げられる。反応温度は、20°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~70°Cである。

【0507】一般式(21)の化合物から一般式(IV-i)の化合物を合成する反応は、合成法Kの一般式

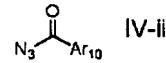
(20)の化合物から一般式(IV)の化合物を製造する工程と同様に行い、一般式(IV-i)の化合物を製造することができる。

【0508】合成法M

一般式(IV-i)

【0509】

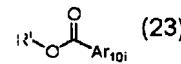
【化201】



【式中、Ar10は、置換基: -Sn(n-Bu)3を含む前記のAr0を示す】の化合物は、一般式(23)

【0510】

【化202】

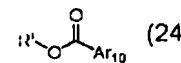


【式中、Ar10iは、置換基: -X10(ここでX10はハロゲン原子を意味する)を含む前記のAr0を示し、R'は、前記の意味を有する】の化合物を原料として合成することができる。

【0511】一般式(23)の化合物を、パラジウム錯体、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを触媒として、ヘキサー-n-ブチルジチンと反応させることにより、一般式(24)

【0512】

【化203】



【式中、Ar10及びR'は、前記の意味を有する】の化合物を合成した後、合成法Kに従い製造することができる。

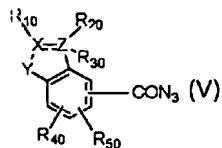
【0513】一般式(23)の化合物とヘキサー-n-ブチルジチンとの反応において、一般式(23)の化合物1モルに対し、ヘキサー-n-ブチルジチンを1モルから過剰モル、好ましくは1.5~3モル用い、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を0.05~0.2モル、好ましくは0.1モルを用いる。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはジオキサン等が挙げられる。反応温度は、50°Cから用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは70~130°Cである。

【0514】一般式(24)の化合物から一般式(IV-i)の化合物を合成する反応は、合成法Kの一般式(20)の化合物から一般式(IV)の化合物を製造する工程と同様に行い、一般式(IV-i)の化合物を製造することができる。次に、製造法Bの原料化合物である一般式(V)

【0515】

【化204】

(62) 102-220338 (P2002-220338A)



[式中、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0516】

【化205】

—

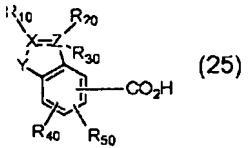
は、前記の意味を有する]の化合物の製造法について説明する。一般式(V)の化合物は、以下の合成法Nの方法で製造することができる。

【0517】合成法N

一般式(V)の化合物は、一般式(25)

【0518】

【化206】



[式中、X、Y、Z、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀及び式

【0519】

【化207】

—

は、前記の意味を有する]の化合物をクロリドとした後、アジ化ナトリウムを作用させることにより生成することができる。

【0520】一般式(25)のカルボン酸クロリドへ変換する工程は、一般式(25)の化合物を、一般式(XVII)から酸ハロゲン化物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、従って反応条件等も同様な条件が適用できる。こうして得られた酸クロリド1モルに対し、アジ化ナトリウム1モル～5モル、好ましくは1モル～3モルを水又は必要であれば水とテトラヒドロフランの混合溶媒中で反応を行い、一般式(V)の化合物を得ることができる。

【0521】反応温度は、通常、0℃ないし50℃まで、好ましくは0℃～20℃であり、反応時間は、通常、30分間～12時間、好ましくは1時間～5時間である。

【0522】また、製造法Bの他の原料化合物の一般式(VI)の化合物は、公知化合物であるか、アミノ化合物の合成法の定法に従って製造することができる。

【0523】次に、本発明の有用性を具体的に示すため、本発明品のCdk4及びCdk6活性並びに細胞増殖阻害に対する50%阻害濃度(1C₅₀値)を求めた。

【0524】Cdk4阻害作用

(1) サイクリンD1-Cdk4及びサイクリンD2-Cdk4の調製

まず、Cdk4及びその活性化因子サイクリンD1もしくはサイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD1-Cdk4又はサイクリンD2-Cdk4活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した[ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)]。

【0525】(2) サイクリンD1-Cdk4及びサイクリンD2-Cdk4の活性測定

サイクリンD1-Cdk4及びサイクリンD2-Cdk4の活性測定において、基質はRBタンパク質のアミノ酸775番から787番に相当する合成ペプチド(Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg)を用いた[ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)]。

【0526】反応は北川等の方法[オンコジーン(Oncoogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)]を一部改変して行った。反応液量は21.1μlで、反応バッファー(Rバッファー)の組成は2.0 mM トリス-塩酸バッファー(pH 7.4)/1.0 mM 塩化マグネシウム/4.5 mM 2-メルカプトエタノール/1 mM エチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-テトラアセチックアシッド(EGTA)で、そこに精製したサイクリンD1-Cdk4もしくはサイクリンD2-Cdk4と100 μMの基質ペプチドと50 μMの非標識アデノシン三リン酸(ATP)および1 μCiの[γ-33P]標識ATP(2000-4000 Ci/mmol)を添加して、反応温度30℃で45分間反応させた。その後、10 μlの350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。[γ-33P]標識ATPは第一化学薬品社から購入した。

【0527】被検化合物の反応系への添加は、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた溶液を1.1 μl加えることによって行った。反応系へDMSOのみを1.1 μl加えたものを対照群とした。

【0528】本発明化合物の代表化合物として実施例131、165、329、579を選択し、この化合物のサイクリンD1-Cdk4又はサイクリンD2-Cdk4活性に対するIC₅₀値を求めた。その結果を下記の表に示す。

(63) 02-220338 (P2002-220338A)

【0529】

【表1】

化合物名	IC ₅₀ (μM)	
	サイクリンD1-Cdk 4	サイクリンD2-Cdk 4
実施例131	0.061	0.019
実施例329	-	0.033
実施例165	-	0.016
実施例579	-	0.011
(±) flavopiridol	0.36	0.056

【0530】本発明の化合物のサイクリンD1-Cdk 4又はサイクリンD2-Cdk 4阻害活性は、Cdk 4阻害活性を有する公知の化合物(±)flavopiridolのそれと比較して著しく高いことは明らかである。

【0531】Cdk 6阻害作用

(1) サイクリンD1-Cdk 6及びサイクリンD3-Cdk 6の調製

サイクリンD1-Cdk 4と同様に、Cdk 6及びその活性化因子サイクリンD1もしくはサイクリンD3それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD1-Cdk 6又はサイクリンD3-Cdk 6活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0532】(2) サイクリンD1-Cdk 6及びサイクリンD3-Cdk 6の活性測定

サイクリンD1-Cdk 6の活性測定において、基質は合成ペプチド(Lys-Ala-Pro-Leu-Ser-Pro-Lys-Lys-Ala-Lys)を用い、サイクリンD3-Cdk 6の活性測定において、基質は合成ペプチド(Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg)を用いた[ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第15巻、7060-706

9頁、(1996年)]。

【0533】反応は北川等の方法[オンコジーン(Onco gene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)]を一部改変して行った。反応液量は21.1μlで、Rバッファーに精製したサイクリンD1-Cdk 6と400 μMの基質ペプチド、もしくはサイクリンD3-Cdk 6と100 μMの基質ペプチド、と50 μMの非標識ATPおよび1 μCiの[γ -33P]標識ATP(2000-4000 Ci/mmole)を添加して、反応温度30°Cで20分間もしくは45分間反応させた。その後、10 μlの350 mMリン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0534】本発明化合物の反応系への添加は、DMSOに溶解させた溶液を1.1 μl加えることによって行った。反応系へDMSOを1.1 μl加えたものを対照群とした。

【0535】本発明化合物の代表化合物として実施例131、165、329、579を選択し、この化合物のサイクリンD1-Cdk 6又はサイクリンD3-Cdk 6活性に対するIC₅₀値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【0536】

【表2】

化合物名	IC ₅₀ (μM)	
	サイクリンD1-Cdk 6	サイクリンD3-Cdk 6
実施例131	0.013	-
実施例329	0.065	-
実施例165	-	0.013
実施例579	-	0.022

【0537】この結果から本発明化合物が強いサイクリンD1-Cdk 6又はサイクリンD3-Cdk 6阻害活性を有することは明らかである。

【0538】細胞増殖抑制作用

(64) 02-220338 (P2002-220338A)

(1) 細胞培養の方法

臨床分離癌細胞株HCT116は10%牛胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を用いて、臨床分離癌細胞株MKN-1は10%牛胎児血清添加RPMI1640培地を用いて37°Cで5% CO₂存在下、飽和水蒸気の環境にて培養した。

【0539】(2) 細胞増殖抑制作用の測定

細胞増殖抑制作用は、スケハン (Skehan) 等の方法 [ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.), 第82巻、1107-1112頁、(1990年)] を改変して測定した。HCT116あるいはMKN-1を生細胞数として1X10³個含むそれぞれの細胞の培養用培地100μlずつを96ウエル細胞培養用ディッシュに分注し、一晩培養した。翌日、まず化合物131および(±)flavopiridolのDMSO溶液から、DMSOによる希釈系列を調製し

た。次いでその希釈系列あるいは薬剤非添加対照用としてDMSOのみをそれぞれの細胞の培養用培地に添加した。最後に、96ウエルディッシュで培養した細胞に、各薬剤の希釈系列あるいはDMSOのみを添加した培養用培地を100μlずつ添加し、さらに3日間培養した。

【0540】各ウエルに50%トリクロロ酢酸を50μlずつ加えて細胞を固定した。0.4%スルホローダミンBで細胞を染色した後、10 mMトリスバッファーを用いてスルホローダミンBを抽出した。450 nmを対照波長として560 nmにおける光学濃度を測定して対照群と比較した。実施例131の化合物と(±)flavopiridolの細胞増殖50%阻害濃度 (IC50) を求めた結果を以下の表に示した。

【0541】

【表3】

	IC50 (μM)	IC50 (μM)
化合物名	HCT116細胞	MKN-1細胞
実施例131の化合物	0.013	0.10
(±)flavopiridol	0.15	0.87

【0542】本発明化合物は、Cd²⁺阻害作用を有する既知の化合物(±)flavopiridolと比較して明らかに強い細胞増殖阻害作用を示していることから、抗腫瘍剤として有用である。

【0543】従って、本発明化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの大腸癌等が挙げられる。

【0544】本発明化合物は、抗腫瘍剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

【0545】本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせて行うことができる。具体的には、本発明化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

【0546】本発明化合物を抗腫瘍剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

【0547】固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類、例えばステアリ

ン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミニ酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

【0548】これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固体製剤は、一般的には0.1~100重量%、好ましくは5~100重量%の有効成分を含むことができる。液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

【0549】特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液(筋肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体(例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液)、電解質溶液(例えば点滴静注、静脈内注射用)等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

【0550】又、これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを用時溶

(65) 02-220338 (P2002-220338A)

解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

【0551】又、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

【0552】本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当たりの成人一人当たりの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mgであり、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当たり10ないし100mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回又は2ないし5回に分けて投与することができる。

【0553】

【発明の実施の形態】以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0554】実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとして Silica gel₆₀F₂₅₄ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel TM C-300又はC-200 (和光純薬) を用いた。高速液体クロマトグラフィーとしては、HP1100シリーズ (ヒューレット パッカード (HP)) を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、重メタノール溶液で測定する場合にはメタノールを、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合にはジメチルスルホキシドを用い、 Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、またはVXR-300 (300MHz; Var

ian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全δ値を ppmで示した。

【0555】NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブレット

dd : ダブル ダブレット

t : トリプレット

dt : ダブル トリプレット

q : クアルテット

m : マルチプレット

br : ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

CDCl₃ : 重クロロホルム

D₂O : 重水

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

CD₃OD : 重メタノール

【0556】反応式等における略号の意味を以下に示す。

Ac : アセチル基

Et : エチル基

n-Bu : n-ブチル基

Bn : ベンジル基

n-Pr : n-プロピル基

i-Pr : イソプロピル基

Me : メチル基

Ph : フェニル基

Py : ピリジル基

TEA : トリエチルアミン

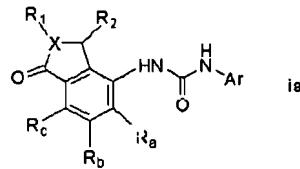
【0557】

【実施例】次に、本発明に係る実施例化合物を以下の表に具体的に例示する。

【0558】

【表4】

(66) 02-220338 (P 2002-220338A)

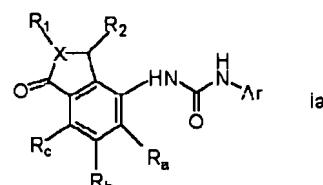


実施例	R_1 , R_2 及び X が一緒にになって形成する環構造	Ar	R_a	R_b	R_c
1			H	H	H
2			H	H	H
3			H	H	H
4			H	H	H
5			H	H	H
6			H	H	H
7			H	H	H
8			H	H	H
9			H	H	H

【0559】

【表5】

(67) 02-220338 (P 2002-220338A)

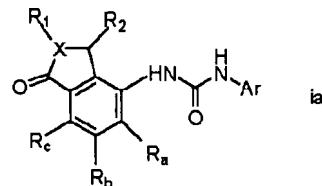


実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒にになって形成する環構造	Ar	R _b	R _b	R _c
10			H	H	H
11			H	H	H
12			H	H	H
13			H	H	H
14			H	H	H
15			H	H	H
16			H	H	H
17			H	H	H
18			H	H	H
19			H	H	H
20			H	H	H

【0560】

【表6】

(68) 02-220338 (P 2002-220338A)

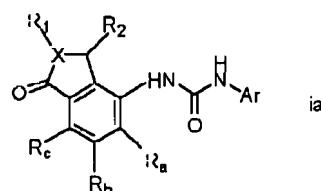


実施例	R ₁ , R ₂ 及びXが一緒にになって形成する環構造	Ar	R _a	R _b	R _c
21			H	H	H
22			H	H	H
23			H	H	H
24			H	H	H
25			H	H	H
26			H	H	H
27			H	H	H
28			H	H	H
29			H	H	H
30			H	H	H
31			H	H	H

【0561】

【表7】

(69) 02-220338 (P 2002-220338A)

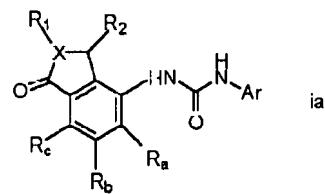


実施例	R ₁ , R ₂ 及びXが一緒にになって形成する環構造	Ar	R _a	R _b	R _c
32			H	H	H
33			H	H	H
34			H	H	H
35			H	H	H
36			H	H	H
37			H	H	H
38			H	H	H
39			H	H	H
40			H	H	H
41			H	H	H
42			H	H	H

【0562】

【表8】

(70) 02-220338 (P 2002-220338A)

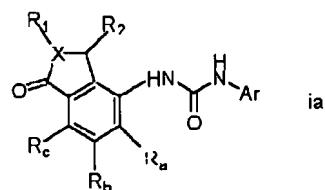


実施例	R_1, R_2 及び X が一緒にになって形成する環構造	Ar	R_b	R_b	R_c
43			H	H	H
44			H	H	H
45			H	H	H
46			H	H	H
47			H	H	H
48			H	H	H
49			H	H	H
50			H	H	H
51			H	H	H
52			H	H	H
53			H	H	H

【0563】

【表9】

(71) 02-220338 (P 2002-220338A)

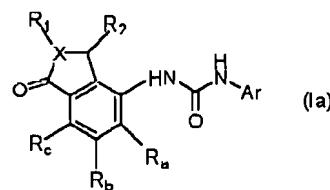


実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒にになって形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c	
54				H	Br	H
55	R ₁ =H ; R ₂ =O			H	H	H
56	R ₁ =Me ; R ₂ =O			H	H	H
57	R ₁ =Et ; R ₂ =O			H	H	H
58	R ₁ =n-Pr ; R ₂ =O			H	H	H
59	R ₁ =i-Pr ; R ₂ =O			H	H	H
60	R ₁ =n-Bu ; R ₂ =O			H	H	H
61	R ₁ =(CH ₂) ₄ OH ; R ₂ =O			H	H	H
62	R ₁ =CH ₂ CH(CH ₂ OH) ₂ ; R ₂ =O			H	H	H
63	R ₁ =CH ₂ COOEt ; R ₂ =O			H	H	H
64	R ₁ =Bn ; R ₂ =O			H	H	H

【0564】

【表10】

(特許 2002-220338 (P 2002-220338A)

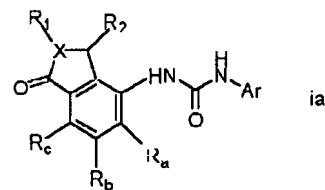


実施例 R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒に形成する環構造等		Ar	R _a	R _b	R _c
65	R ₁ =(CH ₂) ₂ Ph ; R ₂ =O		H	H	H
66	R ₁ =CH ₂ Ph(2-NH ₂) ; R ₂ =O		H	H	H
67	R ₁ =CH ₂ Ph(3-NH ₂) ; R ₂ =O		H	H	H
68	R ₁ =CH ₂ (2-Py) ; R ₂ =O		H	H	H
69	R ₁ =CH ₂ (3-Py) ; R ₂ =O		H	H	H
70	R ₁ =CH ₂ (4-Py) ; R ₂ =O		H	H	H
71	R ₁ =CH ₂ Ph(4-MeOCO) ; R ₂ =O		H	H	H
72	R ₁ =2-シクロヘキセン-1-イル ; R ₂ =O		H	H	H
73	R ₁ =シクロヘキシルメチル ; R ₂ =O		H	H	H
74	R ₁ =N-メチルピペリジン-4-イル ; R ₂ =O		H	H	H

【0565】

【表11】

(73) 02-220338 (P 2002-220338A)

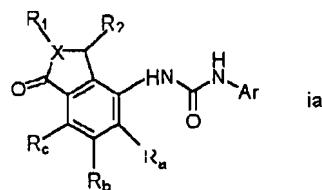


実施例	R ₁ , R ₂ 及びXが一緒に形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c
79			H	H	H
80			H	H	H
81			H	H	H
82			H	H	H
83			H	H	H
84			H	H	H
85			H	H	H
86			H	H	H
87			H	H	H
88			H	H	H
89			H	H	H

【0566】

【表12】

(74) 02-220338 (P 2002-220338A)

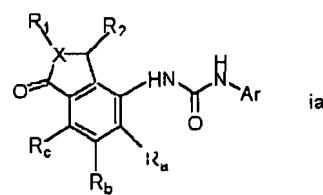


実施例	R ₁ , R ₂ 及びXが一緒に形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c
90			H	H	H
91			H	H	H
92			H	H	H
93			H	H	H
94			H	H	H
95			H	H	H
96			H	H	H
97			H	H	H
98			H	H	H
99			H	H	H
100			H	H	H

【0567】

【表13】

(75) 02-220338 (P 2002-220338A)

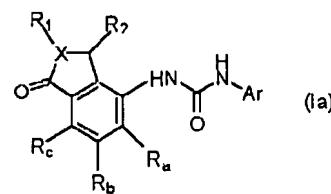


実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒にになって形成する環構造等	Ar	R _b	R _b	R _c
101			H	H	H
102			H	H	H
103			H	H	H
104			H	H	H
105			H	H	H
106			H	H	H
107			H	H	H
108			H	H	H
109			H	H	H
110			H	H	H
111			H	H	H

【0568】

【表14】

(76) 02-220338 (P 2002-220338A)

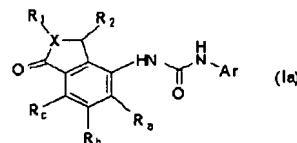


実施例	R_1 , R_2 及び X が一緒に形成する環構造等	Ar	R_a	R_b	R_c
112			H	H	H
113			H	H	H
114			H	H	H
115			H	H	H
116			H	H	H
117			H	H	H
118			H	H	H
119			H	H	H
120			H	H	H
121			H	H	H

【0569】

【表15】

(77) 02-220338 (P 2002-220338A)



実施例	R_1, R_2 及び X が一緒にになって形成する環構造等	Ar	R_a	R_b	R_c
122			H	H	H
123			H	H	H
124			H	H	H
125			H	H	H
126			H	H	H
127			H	H	H
128			H	H	H
129			H	H	H
130			H	H	H
131			H	H	H
132			H	H	H

付記 1. 中の・は縮環位置を表す。即ち実施例5-4は を表す。

2. 中の・は縮環位置を表す。即ち実施例7-9は を表す。

【0570】

【表16】

(78) 02-220338 (P2002-220338A)

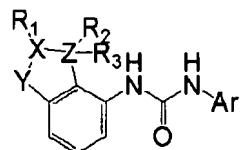


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒になって形成する環構造							
133	CO			H			H
134	CO		同上		同上		H
135	CO		同上		同上		H
136	CO		同上		同上		H
137	CO		同上		同上		H
138	CO		同上		同上		H
139	CO		同上		同上		H
140	CO		同上		同上		H
141	CO		同上		同上		H
142	CO		同上		同上		H
143	CO		同上		同上		H

【0571】

【表17】

(79) 02-220338 (P 2002-220338A)

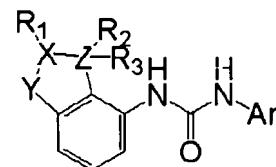


実施例	Y	R ₁ 又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
144	CO			H			H
145	CO	同上			同上		H
146	CO	同上			同上		H
147	CO	同上			同上		H
148	CO	同上			同上		H
149	CO	同上			同上		H
150	CO	同上			同上		H
151	CO	同上			同上		H
152	CO	同上			同上		H
153	CO	同上			同上		H
154	CO	同上			同上		H

【0572】

【表18】

(80) 02-220338 (P 2002-220338A)

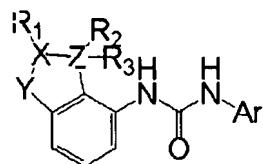


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
155	CO			H			H
156	CO		同上		同上		H
157	CO		同上		同上		H
158	CO		同上		同上		H
159	CO		同上		同上		H
160	CO		同上		同上		H
161	CO		同上		同上		H
162	CO		同上		同上		H
163	CO		同上		同上		H
164	CO		同上		同上		H
165	CO		同上		同上		H

【0573】

【表19】

(B1) 02-220338 (P2002-220338A)

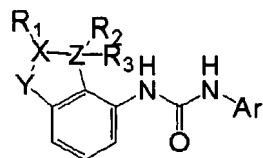


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	A r	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
166	CO			H			H
167	CO		同上		同上		H
168	CO		同上		同上		H
169	CO		同上		同上		H
170	CO		同上		同上		H
171	CO		同上		同上		H
172	CO		同上		同上		H
173	CO		同上		同上		H
174	CO		同上		同上		H
175	CO		同上		同上		H
176	CO		同上		同上		H

【0574】

【表20】

(2) 02-220338 (P 2002-220338A)

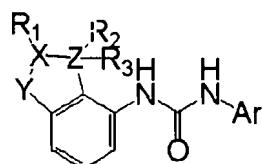


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
177	CO			H			H
178	CO		同上		同上		H
179	CO		同上		同上		H
180	CO		同上		同上		H
181	CO		同上		同上		H
182	CO		同上		同上		H
183	CO		同上		同上		H
184	CO		同上		同上		H
185	CO		同上		同上		H
186	CO		同上		同上		H
187	CO		同上		同上		H

【0575】

【表21】

(33) 02-220338 (P 2002-220338A)

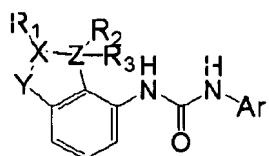


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
188	CO			H			H
189	CO		同上		同上		H
190	CO		同上		同上		H
191	CO		同上		同上		H
192	CO		同上		同上		H
193	CO		同上		同上		H
194	CO		同上		同上		H
195	CO		同上		同上		H
196	CO		同上		同上		H
197	CO		同上		同上		H
198	CO		同上		同上		H

【0576】

【表22】

(84) 02-220338 (P2002-220338A)

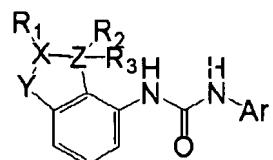


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
199	CO			H			H
200	CO		同上		同上		H
201	CO		同上		同上		H
202	CO		同上		同上		H
203	CO		同上		同上		H
204	CO		同上		同上		H
205	CO		同上		同上		H
206	CO		同上		同上		H
207	CO		同上		同上		H
208	CO		同上		同上		H
209	CO		同上		同上		H

【0577】

【表23】

(85) 02-220338 (P2002-220338A)

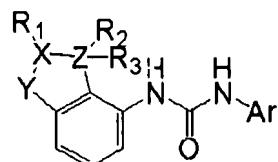


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造							
210	CO			H			H
211	CO		同上		同上		H
212	CO		同上		同上		H
213	CO		同上		同上		H
214	CO		同上		同上		H
215	CO		同上		同上		H
216	CO		同上		同上		H
217	CO		同上		同上		H
218	CO		同上		同上		H
219	CO		同上		同上		H
220	CO		同上		同上		H

【0578】

【表24】

(B6) 02-220338 (P2002-220338A)

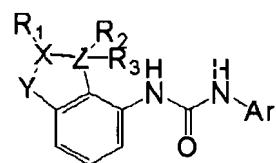


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
221	CO			H			H
222	CO		同上		同上		H
223	CO		同上		同上		H
224	CO		同上		同上		H
225	CO		同上		同上		H
226	CO		同上		同上		H
227	CO		同上		同上		H
228	CO		同上		同上		H
229	CO		同上		同上		H
230	CO		同上		同上		H
231	CO		同上		同上		H

【0579】

【表25】

(87) 02-220338 (P 2002-220338A)



実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
232	CO			H			H
233	CO		同上		同上		H
234	CO		同上		同上		H
235	CO		同上		同上		H
236	CO		同上		同上		H
237	CO		同上		同上		H
238	CO		同上		同上		H
239	CO		同上		同上		H
240	CO		同上		同上		H
241	CO		同上		同上		H
242	CO		同上		同上		H

【0580】

【表26】

(88) 02-220338 (P 2002-220338A)

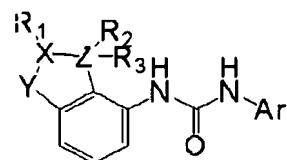


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
243	CO			H			H
244	CO		同上		同上		H
245	CO		同上		同上		H
246	CO		同上		同上		H
247	CO		同上		同上		H
248	CO		同上		同上		H
249	CO		同上		同上		H
250	CO		同上		同上		H
251	CO		同上		同上		H
252	CO		同上		同上		H
253	CO		同上		同上		H

【0581】

【表27】

(案9) 02-220338 (P 2002-220338A)

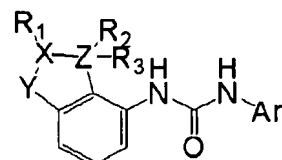


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
254	CO			H			H
255	CO		同上		同上		H
256	CO		同上		同上		H
257	CO		同上		同上		H
258	CO		同上		同上		H
259	CO		同上		同上		H
260	CO		同上		同上		H
261	CO		同上		同上		H
262	CO		同上		同上		H
263	CO		同上		同上		H
264	CO		同上		同上		H

【0582】

【表28】

(90) 02-220338 (P 2002-220338A)



実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
265	CO			H			H
266	CO		同上		同上		H
267	CO		同上		同上		H
268	CO		同上		同上		H
269	CO		同上		同上		H
270	CO		同上		同上		H
271	CO		同上		同上		H
272	CO		同上		同上		H
273	CO		同上		同上		H
274	CO		同上		同上		H
275	CO		同上		同上		H

【0583】

【表29】

(特 1) 02-220338 (P 2002-220338A)

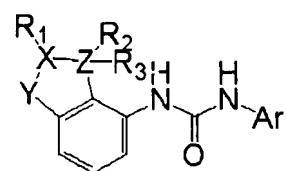


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
2/6	CO			H			H
2/7	CO		同上		同上		H
2/8	CO		同上		同上		H
2/9	CO		同上		同上		H
280	CO		同上		同上		H
281	CO		同上		同上		H
282	CO		同上		同上		H
283	CO		同上		同上		H
284	CO		同上		同上		H
285	CO		同上		同上		H
286	CO		同上		同上		H

【0584】

【表30】

(2) 02-220338 (P 2002-220338A)

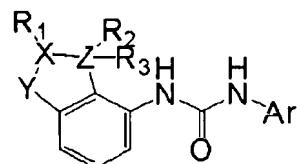


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
287	CO			H			
288	CO		同上		同上		
289	CO		同上		同上		H
290	CO		同上		同上		H
291	CO		同上		同上		H
292	CO		同上		同上		H
293	CO		同上		同上		H
294	CO		同上		同上		H
295	CO		同上		同上		H
296	CO		同上		同上		H
297	CO		同上		同上		H

【0585】

【表31】

(93) 02-220338 (P 2002-220338A)

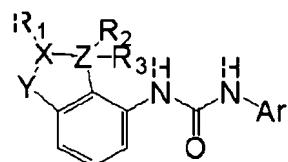


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
298	CO			H			H
299	CO		同上		同上		H
300	CO		同上		同上		H
301	CO		同上		同上		H
302	CO		同上		同上		H
303	CO		同上		同上		H
304	CO		同上		同上		H
305	CO		同上		同上		H
306	CO		同上		同上		H
307	CO		同上		同上		H
308	CO		同上		同上		H

【0586】

【表32】

(44) 02-220338 (P 2002-220338A)

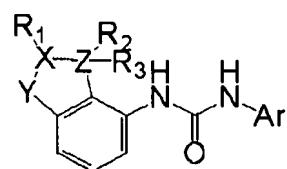


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
309	CO			H			H
310	CO		同上		同上		H
311	CO		同上		同上		H
312	CO		同上		同上		H
313	CO		同上		同上		H
314	CO		同上		同上		
315	CO		同上		同上		
316	CO		同上		同上		
317	CO		同上		同上		
318	CO		同上		同上		
319	CO		同上		同上		

【0587】

【表33】

(95) 02-220338 (P 2002-220338A)

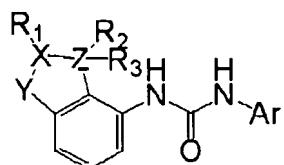


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
320	CO		H				
321	CO		同上		同上		
322	CO		同上		同上		
323	CO		同上		同上		H
324	CO		同上		同上		H
325	CO		同上		同上		H
326	CO		同上		同上		H
327	CO		同上		同上		H
328	CO		同上		同上		H
329	CO		同上		同上		H
330	CO		同上		同上		H

【0588】

【表34】

(96) 02-220338 (P2002-220338A)

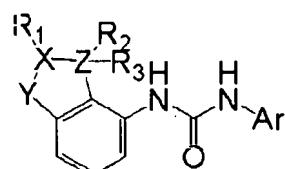


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
331	CO		H				H
332	CO		同上		同上		H
333	CO		同上		同上		H
334	CO		同上		同上		H
335	CO		同上		同上		H
336	CO		同上		同上		H
337	CO		同上		同上		H
338	CO		同上		同上		H
339	CO		同上		同上		H
340	CO		同上		同上		H
341	CO		同上		同上		H

【0589】

【表35】

(97) 02-220338 (P 2002-220338A)

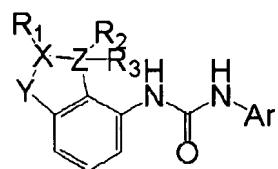


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	A r	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
342	CO			H			H
343	CO		同上		同上		H
344	CO		同上		同上		H
345	CO		同上		同上		H
346	CO		同上		同上		H
347	CO		同上		同上		H
348	CO		同上		同上		H
349	CO		同上		同上		H
350	CO		同上		同上		H
351	CO		同上		同上		H
352	CO		同上		同上		H

【0590】

【表36】

(98) 02-220338 (P 2002-220338A)

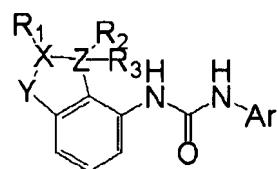


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	A r	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
353	CO			H			H
354	CO		同上		同上		H
355	CO		同上		同上		H
356	CO		同上		同上		H
357	CO		同上		同上		H
358	CO		同上		同上		H
359	CO		同上		同上		H
360	CO		同上		同上		H
361	CO		同上		同上		H
362	CO		同上		同上		H
363	CO		同上		同上		H

【0591】

【表37】

(9) 02-220338 (P 2002-220338A)



実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
364	CO			H			H
365	CO		同上		同上		H
366	CO		同上		同上		H
367	CO		同上		同上		H
368	CO		同上		同上		H
369	CO		同上		同上		H
370	CO		同上		同上		H
371	CO		同上		同上		H
372	CO		同上		同上		H
373	CO		同上		同上		H
374	CO		同上		同上		H

【0592】

【表38】

(100) 02-220338 (P2002-220338A)

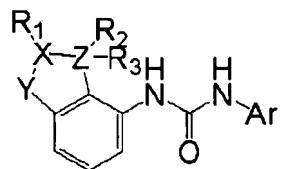


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
3/5	CO			H			H
3/6	CO		同上		同上		H
3/7	CO		同上		同上		H
3/8	CO		同上		同上		H
3/9	CO		同上		同上		H
380	CO		同上		同上		H
381	CO		同上		同上		H
382	CO		同上		同上		H
383	CO		同上		同上		H
384	CO		同上		同上		H
385	CO		同上		同上		H

【0593】

【表39】

(101) 02-220338 (P2002-220338A)

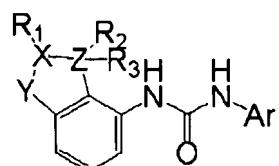


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
386	CO			H			H
387	CO		同上		同上		H
388	CO		同上		同上		H
389	CO		同上		同上	H	
390	CO		同上		同上	H	
391	CO		同上		同上	H	
392	CO		同上		同上	H	
393	CO		同上		同上	H	NH ₂
394	CO		同上		同上	H	
395	CO		同上		同上	H	
396	CO		同上		同上	H	

【0594】

【表40】

(102) 02-220338 (P2002-220338A)

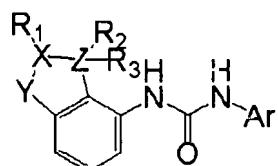


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	A r	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
397	CO			H		H	
398	CO		同上		同上	H	
399	CO		同上		同上	H	
400	CO		同上		同上	CO ₂ Me	
401	CO		同上		同上	CO ₂ Me	
402	CO		同上			H	H
403	CO		同上		同上		H
404	CO					H	
405	CO				同上	H	
406	CO				同上	H	
407	CO				同上	H	

【0595】

【表41】

(103) 02-220338 (P2002-220338A)

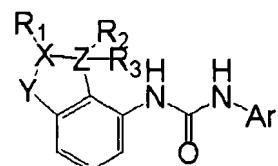


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造							
408	CO			H		H	H
409	CO	H		H	同上	H	H
410	CO	Me	同上	H	同上	H	H
411	CO		同上	H	同上	H	H
412	CO		同上	H	同上	H	H
413	CO		同上	H	同上	H	H
414	CO		同上	H	同上	H	H
415	CO		同上	H	同上	H	H
416	CO		同上	H	同上	H	H
417	CO		同上	H	同上	H	H
418	CO		同上	H	同上	H	H

【0596】

【表42】

(104) 02-220338 (P2002-220338A)

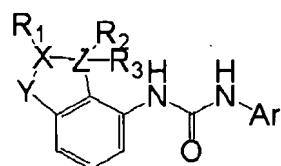


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する架構							
419	CO			H		H	H
420	CO		同上	H	同上	H	H
421	CO		同上	H	同上	H	H
422	CO		同上	H	同上	H	H
423	CO		同上	H	同上	H	H
424	CO	Me	Me	H	同上	H	H
425	CO		同上	H	同上	H	H
426	CO		同上	H	同上	H	H
427	CO		同上	H	同上	H	H
428	CO		同上	H	同上	H	H
429	CO		同上	H	同上	H	H

【0597】

【表43】

(105) 02-220338 (P2002-220338A)

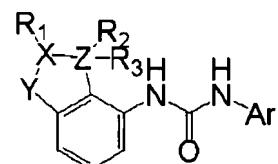


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	A r	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
430	CO			H		H	H
431	CO			H	同上	H	H
432	CO			H	同上	H	H
433	CO			H	同上	H	H
434	CO			H	同上	H	H
435	CO			H	同上	H	H
436	CO			H	同上	H	H
437	CO			H	同上	H	H
438	CO		OH	H	同上	H	H
439	CO			H	同上	H	H
440	CO			H	同上	H	H

【0598】

【表44】

(106) 02-220338 (P2002-220338A)

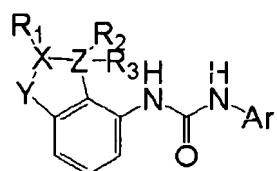


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
441	CO			H		H	H
442	CO	同上		H	同上	H	H
443	CO	同上		H	同上	H	H
444	CO	同上		H	同上	H	H
445	CO	同上		H	同上	H	H
446	CO	同上		H	同上	H	H
447	CO	同上		H	同上	H	H
448	CO	同上		H	同上	H	H
449	CO			H	同上	H	H
450	CO			H	同上	H	H
451	CO		H	H	同上	H	H

【0599】

【表45】

(107) 02-220338 (P2002-220338A)

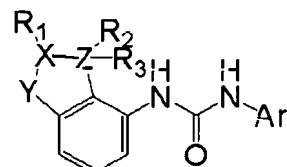


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
452	CO		H	H		H	H
453	CO		H	H	同上	H	H
454	CO		H	H	同上	H	H
455	CO		H	H	同上	H	H
456	CO	Me	H	H	同上	H	H
457	CO		H	H	同上	H	H
458	CO		H	H	同上	H	H
459	CO		H	H	同上	H	H
460	CO		H	H	同上	H	H
461	CO		H	H	同上	H	H
462	CO		H	H	同上	H	H

【0600】

【表46】

(108) 02-220338 (P2002-220338A)



実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
463	CO		H	H		H	H
464	CO		H	H	同上	H	H
465	CO		H	H	同上	H	H
466	CO		H	H	同上	H	H
467	CO		H	H	同上	H	H
468	CO		H	H	同上	H	H
469	CO		H	H	同上	H	H
470	CO		H	H	同上	H	H
471	CO		H	H	同上	H	H
472	CO		H	H	同上	H	H
473	CO		H	H	同上	H	H

【0601】

【表47】

(109) 02-220338 (P2002-220338A)



実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
474	CO		H		H	H	H
475	CO		H	同上	H	H	H
476	CO		H	同上	H	H	H
477	CO		H	同上	H	H	H
478	CO		H	同上	H	H	H
479	CO		H	同上	H	H	H
480	CO		H	同上	H	H	H
481	CO		H	同上	H	H	H
482	CO		H	同上	H	H	H
483	CO		H	同上	H	H	H
484	CO		H	同上	H	H	H

【0602】

【表48】

(110) 02-220338 (P2002-220338A)

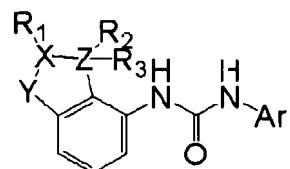


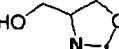
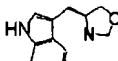
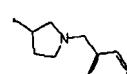
実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
485	CO		H		H	H	H
486	CO		H	同上	H	H	H
487	CO		H	同上	H	H	H
488	CO		H	同上	H	H	H
489	CO		H	同上	H	H	H
490	CO		H	同上	H	H	H
491	CO		H	同上	H	H	H
492	CO		H	同上	H	H	H
493	CO		H	同上	H	H	H
494	CO		H	同上	H	H	H
495	CO		H	同上	H	H	H

【0603】

【表49】

(111) 02-220338 (P2002-220338A)

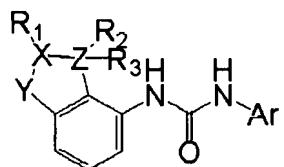


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／＼若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
496	CO		H		H	H	H
497	CO		H	同上	H	H	H
498	CO		H	同上	H	H	H
499	CO		H	同上	H	H	H
500	CO		H	同上	H	H	H
501	CO		H	同上	H	H	H
502	CO		H	同上	H	H	H
503	CO		H	同上		H	H
504	CO		H	同上	同上	H	H
505	CO		H	同上	同上	H	H
506	CO		H	同上	同上	H	H

【0604】

【表50】

(112) 02-220338 (P2002-220338A)

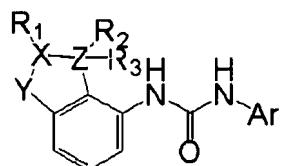


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
507	CO			H			H
508	CO			H	同上	同上	H
509	CO			H	同上	同上	H
510	CO			H	同上	同上	H
511	CO			H	同上	同上	H
512	CO			H	同上	同上	H
513	CO			H	同上	同上	H
514	CO			H	同上	同上	H
515	CO			H	同上	同上	H
516	CO			H	同上	同上	H
517	CO			H	同上	同上	H

【0605】

【表51】

(113) 02-220338 (P2002-220338A)

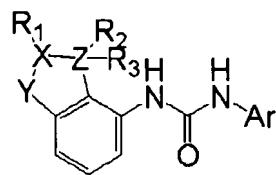


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	A r	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
518	CO			H			H
519	CO			H	同上	同上	H
520	CO			H	同上	同上	H
521	CO			H	同上	同上	H
522	CO			H	同上	同上	H
523	CO			H	同上	同上	H
524	CO			H	同上	同上	H
525	CO			H	同上	同上	H
526	CO			H	同上	同上	H
527	CO			H	同上	同上	H
528	CO			H	同上	同上	H

【0606】

【表52】

(114) 02-220338 (P2002-220338A)

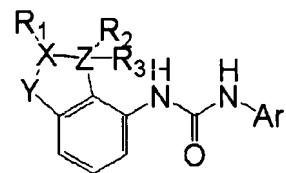


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
529	CO			H			H
530	CO			H	同上	同上	H
531	CO			H	同上	同上	H
532	CO			H	同上	同上	H
533	CO			H	同上	H	H
534	CO			H	同上	H	H
535	CO			H	同上	H	H
536	CO			H	同上	H	H
537	CO			H	同上	H	H
538	CO			H	同上	H	H
539	CO		△△	同上	H	H	

【0607】

【表53】

(115) 02-220338 (P2002-220338A)

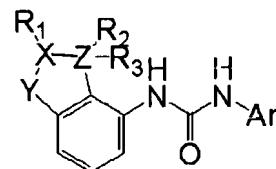


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造							
540	CO		H			H	
541	CO		H	同上	同上	H	
542	CO		H	同上	同上	H	
543	CO		H	同上	同上	H	
544	CO		H	同上	同上	H	
545	CO		H	同上	同上	H	
546	CO		H	同上	H	H	
547	CO		H	同上	H	H	

【0608】

【表54】

(116) 02-220338 (P2002-220338A)

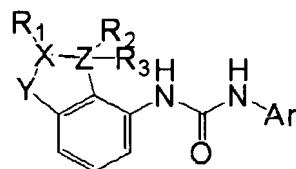


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ 、 が一緒に形成する環構造								
548	CO			H		H		H
549	CO		同上		同上	H		H
550	CO		同上		同上	H		H
551	CO		同上		同上	H		H
552	CO		同上		同上	H		H
553	CO		同上		同上	H		H
554	CO		同上		同上	H		H
555	CO		同上		同上	H		H
556	CO		同上		同上	H		H
557	CO		同上		同上	H		H
558	CO		同上		同上	H		H

【0609】

【表55】

(117) 02-220338 (P2002-220338A)

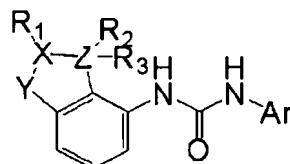


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R'1	R'2	R'3
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒に形成する環構造								
559	CO		H		H		H	
560	CO		同上		同上	H		H
561	CO		同上		同上	H		H
562	CO		同上		同上	H		H
563	CO		同上		同上	H		H
564	CO		同上		同上	H		H
565	CO		同上		同上	H		H
566	CO		同上		同上	H		H
567	CO		同上		同上	H		H
568	CO		同上		同上	H		H
569	CO		同上		同上	H		H

【0610】

【表56】

(118) 02-220338 (P2002-220338A)

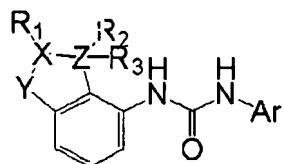


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Δ r	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
570	CO			H		H		H
571	CO		同上		同上	H		H
572	CO		同上		同上	H		H
573	CO		同上		同上	H		H
574	CO		同上		同上	H		H
575	CO		同上		同上	H		H
576	CO		同上		同上	H		H
577	CO		同上		同上	H		H
578	CO		同上		同上	H		H
579	CO		同上		同上	H		H
580	CO		同上		同上	H		H

【0611】

【表57】

(119) 02-220338 (P2002-220338A)

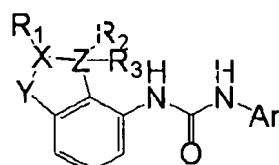


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Δ r	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
581	CO		H		H		H	
582	CO	同上		同上	H		H	
583	CO	同上		同上	H		H	
584	CO	同上		同上	H		H	
585	CO	同上		同上	H		H	
586	CO	同上		同上	H		H	
587	CO	同上		同上	H		H	
588	CO	同上		同上	H		H	
589	CO	同上		同上	H		H	
590	CO	同上		同上	H		H	
591	CO	同上		同上	H		H	

【0612】

【表58】

(120) 02-220338 (P2002-220338A)

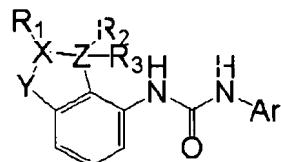


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び／若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
592	CO			H		H		H
593	CO		同上		同上	H		H
594	CO		同上		同上	H		H
595	CO		同上		同上	H		H
596	CO		同上		同上	H		H
597	CO		同上		同上	H		H
598	CO		同上		同上	Me		H
599	CO		同上		同上	H		H
600	CO		同上		同上	H		H
601	CO		同上		同上	H		H
602	CO		同上		同上	H		H

【0613】

【表59】

(121) 02-220338 (P2002-220338A)

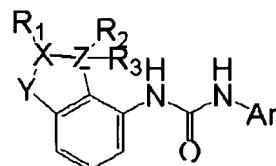


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
603	CO			H		H		H
604	CO		同上		同上	H		H
605	CO		同上		同上	H		H
606	CO		同上		同上	H		H
607	CO		同上		同上	H		H
608	CO		同上		同上	H		H
609	CO		同上		同上	H		H
610	CO		同上		同上	H		H
611	CO		同上		同上	H		H
612	CO		同上		同上	H		H
613	CO		同上		同上	H		H

【0614】

【表60】

(122) 02-220338 (P 2002-220338A)

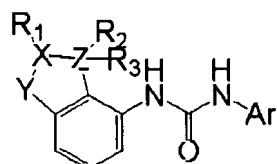


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒になって形成する環構造								
614	CO		H		H		H	
615	CO		同上		同上		H	
616	CO		同上		同上		H	
617	CO		同上		同上		H	
618	CO		同上		同上		H	
619	CO		同上		同上		H	
620	CO		同上		同上		H	
621	CO		同上		同上		H	
622	CO		同上		同上		H	
623	CO		同上		同上		H	
624	CO		同上		同上		H	

【0615】

【表61】

(123) 02-220338 (P2002-220338A)

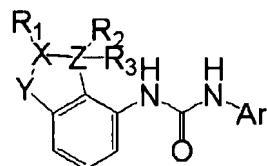


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
625	CO			H		H		H
626	CO		同上		同上	H		H
627	CO		同上		同上	H		H
628	CO		同上		同上	H		H
629	CO		同上		同上	H		H
630	CO		同上		同上	H		H
631	CO		同上		同上	H		H
632	CO		同上		同上	H		H
633	CO		同上		同上	H		H
634	CO		同上		同上	H		H
635	CO		同上		同上	H		H

【0616】

【表62】

(124) 02-220338 (P2002-220338A)

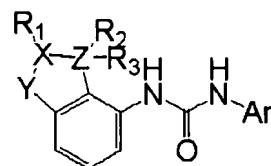


実施例	Y	R_1	R_2	R_3	Δr	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、 R_1 、 R_2 及び/若しくは R_3 が一緒にあって形成する環構造								
636	CO			H		H		H
637	CO		同上		同上	H		H
638	CO		同上		同上	H		H
639	CO		同上		同上	H		H
640	CO		同上		同上	H		H
641	CO		同上		同上	H		H
642	CO		同上		同上	H		H
643	CO		同上		同上	H		H
644	CO		同上		同上	H		H
645	CO		同上		同上	H		H
646	CO		同上		同上	H		H

【0617】

【表63】

(125) 02-220338 (P2002-220338A)

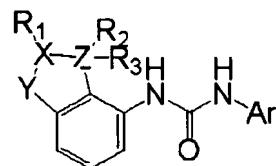


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Δ r	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造								
647	CO			H		Me		H
648	CO		同上		同上	Me		H
649	CO		同上		同上	Me		H
650	CO		同上		同上	Me		H
651	CO		同上		同上	Me		H
652	CO		同上		同上	Me		H
653	CO		同上		同上	Me		H
654	CO		同上		同上	Me		H
655	CO		同上		同上	Me		H
656	CO		同上		同上	Me		H
657	CO		同上		同上	H		H

【0618】

【表64】

(126) 02-220338 (P2002-220338A)

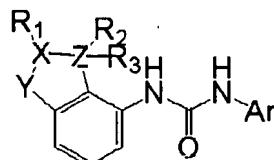


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
658	CO			H		H		H
659	CO		同上		同上	H		H
660	CO		同上		同上	H		H
661	CO		同上		同上	H		H
662	CO		同上		同上	H		H
663	CO		同上		同上	H		H
664	CO		同上		同上	H		H
665	CO		同上		同上	H		H
666	CO		同上		同上	H		H
667	CO		同上		同上	H		H
668	CO		同上		同上	H		H

【0619】

【表65】

(127) 02-220338 (P2002-220338A)

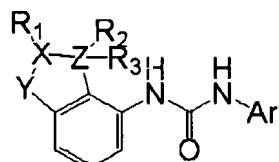


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Δ r	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にになって形成する環構造								
669	CO		H		H		H	
670	CO	同上		同上	H		H	
671	CO	同上		同上	H		H	
672	CO	同上		同上	H		H	
673	CO	同上		同上	H		H	
674	CO	同上		同上	H		H	
675	CO	同上		同上	H		H	
676	CO	同上		同上	H		H	
677	CO	同上		同上	H		H	
678	CO	同上		同上	H		H	
679	CO	同上		同上	H		H	

【0620】

【表66】

(128) 02-220338 (P2002-220338A)

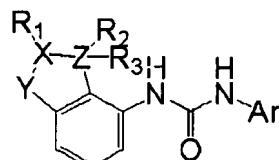


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒にあって形成する環構造								
680	CO		H		H		H	
681	CO	同上		同上	H		H	
682	CO	同上		同上	H		H	
683	CO	同上		同上	H		H	
684	CO	同上		同上	H		H	
685	CO	同上		同上	H		H	
686	CO	同上		同上	H		H	
687	CO	同上		同上	H		H	
688	CO		H	同上	H		H	
689	CO		H	同上	H		H	
690	CO		H	同上	H		H	

【0621】

【表67】

(129) 02-220338 (P2002-220338A)

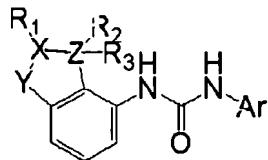


実施例	Y	R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂	R' ₃
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒に形成する環構造								
691	CO			H		H		H
692	CO		同上		同上	H		H
693	CO		同上		同上	H		H
694	CO		同上		同上	H		H
695	CO		同上		同上	H		H
696	CO		同上		同上	H		H
697	CO		同上		同上	H		H
698	CO		同上		同上	H		H
699	CO		同上		同上	H		H
700	CO		同上		同上	H		H

【0622】

【表68】

(130) 02-220338 (P2002-220338A)



実施例	Y	R_1	R_2	R_3	Ar	R'^1	R'^2	R'^3
又はX、Z、 R_1 、 R_2 及び/若しくは R_3 が一緒にになって形成する環構造								
701	CO			H		H	H	H
702	CO		同上		同上	H	H	
703	CO		同上		同上		H	H
704	CO		同上		同上		H	
705	CO		同上		同上	Me	H	H

【0623】

【表69】

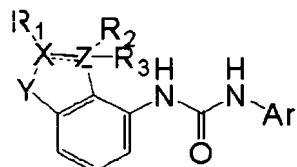


実施例	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Ar	R'^1	R'^2
又はX、Z、 R_1 、 R_2 及び/若しくは R_3 が一緒にになって形成する環構造									
706	CO			H	C1	H		H	H
707	CO		同上		Br	H	同上	H	H
708	CO		同上		Br	Br	同上	H	H
709	CO		同上		C1	C1	同上	H	H

【0624】

【表70】

(131) 02-220338 (P2002-220338A)

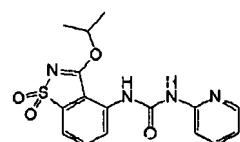


実施例	Y	X - R ₁	R ₂	R ₃	Ar	R' ₁	R' ₂
又はX、Z、R ₁ 、R ₂ 及び/若しくはR ₃ が一緒に形成する環構造							
710	SO ₂			CO		H	H
711	SO ₂	N=			同上	H	H
712	SO ₂			CO	同上	H	H
713	SO ₂	N=			同上	H	H
714	SO ₂	NH		H	同上	H	H
715	SO ₂			H	同上	H	H

付記1 : N = は窒素原子がZと共に二重結合を形成していることを表す。

即ち、実施例711は、

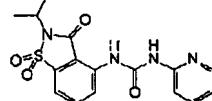
を意味する。



付記2 : 太字で表したNは、NがY及びZと結合を形成していることを表す。

即ち、実施例710は、

を意味する。



【0625】実施例1

4-アミノ-9-フルオレノン29mg (0.15mmol) に2-ピリジンカルボニルアジド22mg (0.15mmol) のテトラヒドロフラン0.5ml 溶液を室温にて加え、反応液を2時間還流した。反応液を室温に戻しヘキサン、酢酸エチルの混合液を加えて結晶化した。得られた粗生成物を酢酸エチル、メタノールにて順次洗浄後汎取し、黄色粉末34mg (実施例1の化合物)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.07 (1H, J=8.3Hz, 5.1Hz), 7.34-7.45

(4H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=7.9Hz), 8.08 (1H, d, J=7.7Hz), 8.29 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.2Hz), 10.0 (1H, s), 11.1 (1H, brs).

mass: 316 (M+1)⁺.

【0626】実施例2-実施例8

実施例1の方法に準じて、実施例2ないし実施例8の化合物を製造した。

実施例2

(132) 02-220338 (P2002-220338A)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2.35 (3H, s), 7.02-7.11 (1H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60-7.74 (3H, m), 8.02-8.22 (3H, m), 8.19 (1H, m), 8.92 (1H, m), 12.1 (1H, m).

mass: 330 (M+1)⁺.

【0627】実施例3.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.01 (1H, dd, *J*=5.6Hz, 8.0Hz), 7.26 (1H, dd, *J*=2.0Hz, 8.0Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.67 (2H, d, *J*=7.3Hz), 7.81 (1H, dd, *J*=2.0Hz, 5.6Hz), 8.11 (1H, dd, *J*=1.8Hz, 7.3Hz), 8.15 (1H, d, *J*=7.3Hz), 8.40 (1H, s), 11.8 (1H, s). mass: 332 (M+1)⁺.

【0628】実施例4.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.28 (2H, s), 7.36-7.46 (6H, m), 7.56 (3H, d, *J*=7.6Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.69 (1H, dd, *J*=5.0Hz, 8.0Hz), 7.88 (1H, d, *J*=5.0Hz), 8.04-8.14 (2H, m), 8.48 (1H, s), 11.8 (1H, s). mass: 422 (M+1)⁺.

【0629】実施例5.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.23-7.28 (1H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.07-8.10 (2H, m), 8.48 (1H, dt, *J*=7.8Hz, 1.6Hz), 8.56 (1H, d, *J*=5.0Hz). mass: 360 (M+1)⁺.

【0630】実施例6.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2.35 (3H, s), 6.96 (1H, d, *J*=5.0Hz), 7.15 (1H, s), 7.36-7.49 (3H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, d, *J*=5.0Hz), 10.0 (1H, s), 11.3 (1H, br s). mass: 330 (M+1)⁺.

【0631】実施例7.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.18 (1H, d, *J*=6.0Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m), 7.93 (1H, d, *J*=7.0Hz), 7.98 (1H, d, *J*=7.0Hz), 8.28 (1H, d, *J*=4.0Hz), 10.1 (1H, s), 1

0.4 (1H, s).

【0632】実施例8.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2.97 (6H, s), 6.43 (1H, s), 6.43 (1H, dd, *J*=7.3Hz, 2.0Hz), 7.33-7.41 (3H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.88 (1H, d, *J*=6.0Hz), 8.14 (1H, d, *J*=6.7Hz), 8.20 (1H, d, *J*=6.7Hz), 9.63 (1H, s).

【0633】実施例9.

参考例1の化合物および2-アミノ-4-(N-エトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例26と同様の手順で調製した化合物50mg (0.12mmol)をエタノール2mlに溶解したところへ5N水酸化ナトリウム水溶液2.0ml (10mmol)を室温で加え、反応液を1時間還流した。反応液を室温に戻し水を加えて酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0~95:5) で精製し黄色結晶8mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 6.19 (1H, s), 6.25 (1H, d, *J*=5.9Hz), 6.28 (2H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 7.74 (1H, d, *J*=5.7Hz), 8.15 (1H, d, *J*=7.1Hz), 8.21 (1H, d, *J*=7.1Hz), 9.66 (1H, s), 12.3 (1H, br). mass: 331 (M+1)⁺.

【0634】実施例10.

実施例9の化合物33mg (0.10mmol)をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、n-ブチルアルデヒド27μl (0.30mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム63mg (0.30mmol)を室温で加え、同温度で反応液を6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-テトラヒドロフラン、70:30) で精製し、黄色結晶23mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.90 (3H, t, *J*=7.2Hz), 1.31-1.40 (2H, m), 1.48-1.53 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.28 (1H, d, *J*=6.1Hz, 1.9Hz), 6.79 (1H, dt), 7.31-7.40 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d, *J*=6.2Hz), 8.14 (1H, dd, *J*=7.1Hz, 1.9Hz), 8.20 (1H, d, *J*=8.2Hz), 9.60 (1H, s), 12.3 (1

(133) 02-220338 (P2002-220338A)

H, br).

mass: 387 (M+1)⁺.

【0635】実施例11.

実施例80(2)の化合物を用い、実施例80(3)の方法に準じて参考例3の化合物にかわって4-アミノ-9-フルオレノンと反応を行い調製した化合物に対し、実施例80(4)と同様の操作を行って、無色結晶21mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.52 (2H, d, J=5.3Hz), 5.47 (1H, t, J=5.3Hz), 7.00 (1H, d, J=4.7Hz), 7.28-7.69 (6H, m), 8.05-8.22 (3H, m), 10.0 (1H, s), 11.4 (1H, s).

mass: 346 (M+1)⁺.

【0636】実施例12-実施例17.

実施例1の方法に準じて、実施例12ないし実施例17の化合物を製造した。

実施例12.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.28 (3H, s), 7.25 (1H, d, J=7.6Hz), 7.16-7.45 (3H, m), 7.63-7.72 (3H, m), 8.04-8.14 (3H, m), 9.92 (1H, s), 11.1 (1H, br).

mass: 330 (M+1)⁺.

【0637】実施例13.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.34-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz), 7.66 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.8Hz), 7.99 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=2.6Hz), 10.0 (1H, br).

mass: 350, 352 (M+1)⁺.

【0638】実施例14.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.35-7.48 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.9Hz), 7.62-7.72 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=9.2Hz), 7.96 (1H, d, J=5.1Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.2Hz), 8.39 (1H, d, J=2.8Hz), 10.1 (1H, m).

mass: 394, 396 (M+1)⁺.

【0639】実施例15.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.36-7.56 (4H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 7.96 (2H, t, J=8.6Hz), 7.94-8.02 (1H, m), 8.60 (1H, m), 9.16 (1H, m).

mass: 361 (M+1)⁺.

【0640】実施例16.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.39-7.49 (3H, m), 7.99-8.08 (3H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 8.80 (1H, s).

mass: 359 (M+1)⁺.

【0641】実施例17.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.37-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.8Hz), 7.62-7.69 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.9Hz), 8.02 (1H, d, J=6.9Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.8Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2Hz).

mass: 360 (M+1)⁺.

【0642】実施例18.

(1) 参考例1の化合物および2-アミノ-5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例26と同様の手順で調製した化合物0.613g (1.40mmol) にトリフルオロ酢酸10mLを室温で加え、同温度で反応液を6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、100:0~90:10)で精製し粗結晶0.431gを得た。このものをエーテルで洗浄し黄色結晶0.302gを得た。(2) (1)で得られた化合物33mgを用いて実施例10の方法に準じて黄色結晶3.4mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.37-1.43 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 5.59 (1H, t), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.64-7.70 (3H, m), 8.11-8.16 (2H, m), 9.61 (1H, s).

mass: 387 (M+1)⁺.

【0643】実施例19-実施例20.

実施例26の方法に準じて、実施例19及び実施例20の化合物を製造した。

実施例19.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.81 (3H, s), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.38-7.47 (4H, m), 7.64-7.70 (4H, m), 8.02-8.13 (3H, m), 8.54 (1H, d, J=2.6Hz), 10.1 (0.3H, s), 11.0 (0.2H, br).

mass: 422 (M+1)⁺.

【0644】実施例20.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=7.1Hz), 7.2

(134) 02-220338 (P2002-220338A)

1-7. 27 (1H, m), 7. 47-7. 59 (3H, m), 7. 72-7. 84 (3H, m), 8. 00-8. 04 (1H, m), 8. 17 (1H, d, J=7. 6Hz), 10. 1 (1H, s), 11. 3 (1H, brs).
mass: 330 (M+1) ⁺.

【0645】実施例21.

参考例1の化合物及び2-アミノ-6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例18(1)に準じて目的化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6. 07-6. 10 (2H, m), 6. 28 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 34-7. 41 (4H, m), 7. 46-7. 48 (1H, m), 7. 52-7. 57 (1H, m), 7. 65 (1H, d, J=6. 7Hz), 7. 77 (1H, d, J=7. 1Hz), 7. 93 (1H, d, J=7. 6Hz), 9. 55 (1H, s), 11. 6 (1H, brs).
mass: 331 (M+1) ⁺.

【0646】実施例22.

実施例21の化合物を用いて実施例10に準じて目的化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 0. 68 (3H, t, J=7. 4Hz), 1. 03-1. 15 (2H, m), 1. 32-1. 42 (2H, m), 2. 99-3. 05 (2H, m), 6. 07 (1H, d, J=8. 2Hz), 6. 31 (1H, d, J=7. 8Hz), 6. 65 (1H, t, J=5. 4Hz), 7. 34-7. 40 (3H, m), 7. 48 (1H, d, J=6. 3Hz), 7. 55 (1H, dd, J=7. 6Hz, 6. 4Hz), 7. 65 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 70 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 81 (1H, d, J=7. 4Hz), 9. 56 (1H, s), 11. 4 (1H, br).
mass: 387 (M+1) ⁺.

【0647】実施例23-実施例25.

実施例26の方法に準じて、実施例23ないし実施例25の化合物を製造した。

実施例23.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 16 (3H, t, J=7. 4Hz), 2. 36 (3H, s), 2. 73 (2H, q, J=7. 6Hz), 6. 94 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 36-7. 47 (3H, m), 7. 57-7. 68 (3H, m), 7. 88 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 06 (1H, d, J=7. 0Hz).
mass: 358 (M+1) ⁺.

【0648】実施例24.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2. 26 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 6. 77 (1H, s),

6. 89 (1H, s), 7. 38-7. 43 (3H, m), 7. 63-7. 68 (2H, m), 7. 90 (1H, dd, J=8. 0Hz, 1. 9Hz), 8. 05 (1H, d, J=7. 5Hz), 9. 92 (1H, s), 11. 4-11. 5 (1H, br).
mass: 344 (M+1) ⁺.

【0649】実施例25.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2. 39 (3H, s), 2. 41 (3H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 37-7. 48 (3H, m), 7. 60-7. 69 (2H, m), 7. 88 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 04 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 11 (2H, brs), 8. 77 (0. 7H, s), 9. 02 (0. 3H, s).
mass: 387 (M+1) ⁺.

【0650】実施例26.

2-アミノピリミジン13mg (0. 14mmol)のテトラヒドロフラン(1m1)溶液に参考例1の化合物1. 25mg (0. 1mmol)のテトラヒドロフラン(1m1)溶液を加え30分還流した。析出した結晶を沪取しクロロホルムで洗浄後乾燥し目的化合物10mgを黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7. 23 (1H, t, J=4. 9Hz), 7. 38-7. 50 (3H, m), 7. 67-7. 72 (2H, m), 8. 06-8. 10 (2H, m), 8. 74 (2H, d, J=4. 9Hz), 10. 6 (0. 3H, s), 11. 6 (0. 3H, s).
mass: 317 (M+1) ⁺.

【0651】実施例27-実施例53.

実施例26の方法に準じて、実施例27ないし実施例53の化合物を製造した。

実施例27.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7. 36-7. 95 (9H, m).
mass: 333 (M+1) ⁺.

【0652】実施例28.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3. 28 (3H, s), 7. 07 (1H, d, J=5. 3Hz), 7. 36-7. 97 (6H, m), 8. 05 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 53 (1H, d).
mass: 331 (M+1) ⁺.

【0653】実施例29.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2. 38 (3H, s), 2. 52 (3H, s), 7. 27-7. 35 (3H, m), 7. 53-7. 57 (2H, m), 7. 81 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 90 (1H, d, J=7. 6Hz), 9. 00 (1H, s).
mass: 373 (M+1) ⁺.

【0654】実施例30.

(135) 02-220338 (P2002-220338A)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 7.36-7.48 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 7.92 (1H, d, *J*=7.4Hz), 9.02 (1H, brs).
mass : 345 (M+1)⁺.

【0655】実施例31.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.39-7.51 (4H, m), 7.69-7.81 (3H, m), 7.99 (1H, d, *J*=7.6Hz).
mass : 377 (M+1)⁺.

【0656】実施例32.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.19 (3H, s), 5.95 (1H, br), 6.75 (1H, br), 7.39-7.44 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m).
mass : 347 (M+1)⁺.

【0657】実施例33.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.76, 1.89 (3H, s x 2), 2.01, 2.18 (3H, s x 2), 7.37-7.50 (5H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m).
mass : 361 (M+1)⁺.

【0658】実施例34.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.43-7.53 (3H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.34-8.39 (2H, m), 8.99 (1H, s).
mass : 317 (M+1)⁺.

【0659】実施例35.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6.60 (1H, brs), 7.33-7.49 (7H, m), 7.63-7.75 (4H, m), 7.91-8.05 (2H, m).
mass : 381 (M+1)⁺.

【0660】実施例36.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 5.85 (2H, brs), 7.30-7.45 (5H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 8.13-8.20 (1H, m).
mass : 321 (M+1)⁺.

【0661】実施例37.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.34 (3H, t, *J*=7.5Hz), 4.05 (2H, q, *J*=7.5Hz), 6.18 (1H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 7.63-7.73 (3H, m), 7.

84 (1H, d, *J*=7.5Hz).
mass : 333 (M+1)⁺.

【0662】実施例38.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6.45 (1H, s), 7.31-7.47 (4H, m), 7.54-7.63 (8H, m), 7.69 (1H, d, *J*=7.5Hz), 8.79 (1H, s), 8.95 (1H, s).
mass : 381 (M+1)⁺.

【0663】実施例39.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.39 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.49-6.61 (4H, m), 6.69-6.85 (8H, m), 7.91 (1H, brs), 8.06 (1H, brs).
mass : 395 (M+1)⁺.

【0664】実施例40.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6.33 (1H, d, *J*=3.8Hz), 6.55-6.66 (4H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.08 (1H, d, *J*=7.6Hz), 8.03 (1H, brs).
mass : 322 (M+1)⁺.

【0665】実施例41.

mass : 336 (M+1)⁺.

【0666】実施例42.

mass : 422 (M+1)⁺.

【0667】実施例43.

mass : 408 (M+1)⁺.

【0668】実施例44.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.30 (3H, t, *J*=7.5Hz), 4.31 (2H, q, *J*=7.5Hz), 7.36-7.50 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, d, *J*=7.5Hz), 7.90 (1H, d, *J*=7.5Hz), 8.72 (1H, s).
mass : 437 (M+1)⁺.

【0669】実施例45.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.29-7.50 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.60-7.66 (2H, m), 7.81-7.94 (4H, m).
mass : 398 (M+1)⁺.

【0670】実施例46.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.40 (2H, t), 7.49 (3H, d), 7.60-7.66 (3H, m), 7.83 (1H, d, *J*=7.6Hz), 7.91 (3H, d, *J*=7.6Hz).
mass : 432 (M+1)⁺.

【0671】実施例47.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.35-7.4

(136) 02-220338 (P2002-220338A)

3 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m),
 7.60-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=7.6Hz), 7.81 (1H, d, J=7.6Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.38-8.44 (2H, m), 8.89-9.02 (0.2H, br).

mass: 507 (M+1)⁺.

【0672】実施例48

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (3H, s), 6.51-6.70 (3H, m), 6.79-6.97 (4H, m), 7.13-7.37 (1H, m), 7.80 (0.3H, s), 8.20 (0.3H, s).

mass: 336 (M+1)⁺.

【0673】実施例49

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.36-7.43 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=7.5Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz).

mass: 400, 402 (M+1)⁺.

【0674】実施例50

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.35-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=6.9Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85 (1H, d, J=7.5Hz), 8.60 (1H, s).

mass: 367 (M+1)⁺.

【0675】実施例51

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.25 (1H, t), 7.40 (3H, t), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 7.86-7.93 (3H, m), 9.15 (0.5H, br).

mass: 372 (M+1)⁺.

【0676】実施例52

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=7.5Hz), 6.57-6.90 (7H, m), 7.00-7.05 (1H, brm), 7.10-7.15 (1H, brm).

mass: 386 (M+1)⁺.

【0677】実施例53

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 6.45 (1H, dt), 6.60 (2H, t), 6.70 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80-6.90 (3H, m), 7.00-7.10 (3H, m).

mass: 390 (M+1)⁺.

【0678】実施例54-実施例55

実施例54及び実施例55の化合物は、実施例1の方法に準じて製造した。

実施例54

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.07-7.11 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.78-7.84 (2H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.3Hz), 8.32 (1H, d, J=1.8Hz), 8.38 (1H, s).

【0679】実施例55

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.06 (1H, dd, J=7.2Hz, 5.1Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.3Hz), 7.71-7.80 (2H, m), 8.35 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.9Hz), 8.74 (1H, d, J=8.5Hz), 12.0 (0.4H, s), 11.3 (0.4H, brs), 12.6 (br).

【0680】実施例56

実施例55の化合物56mg (0.20mmol)、トリフェニルホスフィン157mg (0.6mmol) およびメタノール19mg (0.60mmol) をジメチルホルムアミド5mlに溶解し、室温にてジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (60%) 0.17ml (0.60mmol) を加え、同温で30分反応液を攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。有機層を分離し、析出した結晶を沪取して目的化合物41mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.03 (3H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19 (1H, brd, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.2Hz, 0.8Hz), 7.70-7.81 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.9Hz), 8.74 (1H, d, J=8.6Hz), 10.2 (0.3H, s), 12.7 (0.3H, br).

【0681】実施例57-実施例74

実施例57ないし実施例74の化合物は、実施例56の方法に準じて製造した。

実施例57

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 3.60 (2H, q, J=7.2Hz), 7.07 (1H, dd, J=7.3Hz, 5.0Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 8.39 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=8.6Hz), 10.2 (0.3H, s), 12.7 (0.3H, br).

【0682】実施例58

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.62 (2H, q, J=7.3Hz), 3.53 (2H, t, J=7.1Hz),

(137) 02-220338 (P2002-220338A)

7. 07 (1H, dd, J=7. 3Hz, 5. 1Hz), 7. 22 (1H, m), 7. 46 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 71-7. 81 (2H, m), 8. 38 (1H, m), 8. 75 (1H, d, J=8. 5Hz), 10. 2 (0. 3H, s), 12. 6 (0. 3H, br).

【0683】実施例59.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 1. 42 (6H, d, J=6. 9Hz), 4. 37-4. 42 (1H, m), 7. 05-7. 09 (1H, m), 7. 21-7. 23 (1H, brm), 7. 43 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 70-7. 81 (2H, m), 8. 39 (1H, m), 8. 74 (1H, d, J=8. 5Hz), 10. 2 (0. 2H, s), 12. 6 (0. 2H, br).

【0684】実施例60.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 0. 90 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 26-1. 36 (2H, m), 1. 54-1. 63 (2H, m), 3. 57 (2H, t, J=7. 0Hz), 7. 07 (1H, ddd, J=7. 3Hz, 5. 0Hz, 1. 0Hz), 7. 20 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 46 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 71-7. 81 (2H, m), 8. 38 (1H, dd, J=5. 0Hz, 1. 8Hz), 8. 75 (1H, d, J=8. 5Hz), 10. 2 (1H, s), 12. 6 (1H, br).

【0685】実施例61.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 1. 40-1. 47 (2H, m), 1. 61-1. 68 (2H, m), 3. 39 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 58 (2H, t, J=6. 8Hz), 4. 38 (0. 3H, m), 7. 04-7. 09 (1H, m), 7. 19-7. 22 (1H, m), 7. 41-7. 47 (1H, m), 7. 71-7. 82 (2H, m), 8. 34-8. 39 (1H, m), 8. 75 (1H, d, J=8. 2Hz), 10. 2 (0. 5H, s), 12. 6 (0. 4H, br).

【0686】実施例62.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 3. 34-3. 48 (3H, m), 3. 59 (2H, d, J=7. 5Hz), 4. 43 (2H, m), 7. 05-7. 09 (1H, m), 7. 20 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 46 (1H, d, J=6. 9Hz), 7. 71-7. 81 (2H, m), 8. 38 (1H, dd, J=4. 8Hz, 1. 6Hz), 8. 74 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (1H, s), 12. 6 (1H, br).

【0687】実施例63.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 1. 21 (3H, t, J=7. 1Hz), 4. 16 (2H, q, J=7.

1Hz), 4. 42 (2H, s), 7. 07 (1H, d, J=7. 2Hz, 5. 1Hz), 7. 18-7. 21 (1H, m), 7. 54 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 75-7. 83 (2H, m), 8. 35-8. 38 (1H, m), 8. 81 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 5H, s), 12. 7 (0. 4H, br).

【0688】実施例64.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 4. 78 (2H, s), 7. 06 (1H, ddd, J=7. 3Hz, 5. 0Hz, 1. 0Hz), 7. 19-7. 36 (6H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 1Hz), 7. 74-7. 80 (2H, m), 8. 36 (1H, dd, J=4. 9Hz, 1. 9Hz), 8. 77 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 3H, s), 12. 6 (0. 3H, br).

【0689】実施例65.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 2. 94 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 81 (2H, t, J=7. 3Hz), 7. 08 (1H, dd, J=7. 2Hz, 5. 0Hz), 7. 15-7. 33 (6H, m), 7. 43 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 70-7. 81 (2H, m), 8. 37 (1H, dd, J=4. 8Hz, 1. 4Hz), 8. 73 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 3H, s), 12. 6 (0. 3H, br).

【0690】実施例66.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 4. 61 (2H, s), 6. 50 (1H, t, J=7. 2Hz), 6. 67 (1H, d, J=7. 7Hz), 6. 93-7. 09 (4H, m), 7. 17-7. 22 (1H, m), 7. 41-7. 71 (2H, m), 7. 74-7. 80 (2H, m), 8. 36 (1H, d, J=4. 7Hz), 8. 78 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 5H, s), 12. 6 (0. 5H, br).

【0691】実施例67.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 4. 62 (2H, s), 6. 41-6. 46 (3H, m), 6. 95 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 06 (1H, dd, J=7. 2Hz, 5. 0Hz), 7. 19-7. 22 (1H, m), 7. 50 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 74-7. 80 (2H, m), 8. 37 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 77 (1H, d, J=8. 4Hz), 10. 2 (0. 3H, s), 12. 6 (0. 3H, br).

【0692】実施例68.

¹H-NMR (DMSO-_d₆) δ: 4. 91 (2H, s), 7. 03 (1H, dt, J=6. 3Hz, 1. 1Hz), 7. 17-7. 29 (2H, m), 7. 42 (1H, dd, J=7. 9Hz, 1. 0Hz), 7. 5

(138) 02-220338 (P2002-220338A)

2 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 73-7. 82 (3H, m), 8. 31 (1H, dd, J=4. 5Hz, 1. 5Hz), 8. 44 (1H, dd, J=4. 5Hz, 1. 8Hz), 8. 79 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 3H, s), 12. 6 (0. 2H, br).

【0693】実施例69.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 4. 81 (2H, s), 7. 06 (1H, dd, J=7. 2Hz, 5. 0Hz), 7. 09-7. 22 (1H, m), 7. 35 (1H, dd, J=7. 8Hz, 4. 8Hz), 7. 49 (1H, d, J=6. 9Hz), 7. 72-7. 80 (3H, m), 8. 37 (1H, d, J=3. 9Hz), 8. 48 (1H, dd, J=4. 8Hz, 1. 6Hz), 8. 60 (1H, s), 8. 76 (1H, d, J=8. 0Hz), 10. 2 (0. 3H, s), 12. 6 (0. 3H, br).

【0694】実施例70.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 4. 81 (2H, s), 7. 04 (1H, dd, J=6. 9Hz, 5. 5Hz), 7. 18-7. 21 (1H, m), 7. 33 (2H, d, J=5. 7Hz), 7. 51 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 74-7. 81 (2H, m), 8. 33 (1H, d, J=3. 9Hz), 8. 51 (2H, d, J=6. 0Hz), 8. 78 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 4H, s), 12. 6 (0. 3H, br).

【0695】実施例71.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3. 82 (3H, s), 4. 85 (2H, s), 7. 04 (1H, dd, J=6. 2Hz, 1. 1Hz), 7. 07-7. 21 (1H, m), 7. 47 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 51 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 74-7. 80 (2H, m), 7. 92 (2H, d, J=8. 5Hz), 8. 34 (1H, d, J=4. 0Hz), 8. 78 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 2H, s), 12. 6 (0. 2H, br).

【0696】実施例72.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 65-1. 68 (1H, brm), 1. 82-1. 98 (2H, brm), 2. 04-2. 14 (3H, brm), 4. 72-4. 76 (1H, brm), 5. 61 (1H, dd, J=10Hz, 1. 2Hz), 5. 82-5. 86 (1H, m), 7. 03-7. 06 (1H, brm), 7. 21-7. 27 (1H, brm), 7. 42-7. 45 (1H, m), 7. 70-7. 80 (2H, m), 8. 36 (1H, brs), 8. 72-8. 74 (1H, m), 10. 2 (0. 4H, brs), 12. 4 (0. 4H, br).

【0697】実施例73.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0. 93-1. 11 (2H, brm), 1. 13-1. 16 (3H, brm), 1. 63-1. 74 (6H, brm), 3. 42 (2H, d, J=6. 9Hz), 7. 08 (1H, dt, J=6. 2Hz, 1. 1Hz), 7. 19-7. 23 (1H, brm), 7. 47 (1H, d, J=7. 1Hz), 7. 72-7. 82 (2H, m), 8. 38 (1H, d, J=4. 9Hz), 8. 75 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 5H, s), 12. 7 (0. 4H, br).

【0698】実施例74.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2. 28 (4H, m), 2. 49 (4H, m), 4. 49 (3H, s), 5. 76-5. 85 (1H, m), 7. 04-7. 09 (1H, m), 7. 17-7. 21 (1H, brm), 7. 48 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 71-7. 80 (2H, m), 8. 35 (1H, d, J=4. 2Hz), 8. 76 (1H, d, J=8. 6Hz), 10. 2 (0. 5H, s), 12. 6 (0. 5H, br).

【0699】実施例79.

参考例3の化合物及び2-ピリジンカルボニルアジドを用いて実施例1の方法に準じて目的化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 06-1. 20 (1H, m), 2. 30-2. 43 (2H, brm), 2. 52-2. 57 (1H, m), 3. 28-3. 35 (1H, m), 3. 50-3. 60 (1H, m), 4. 83 (1H, dd, J=10Hz, 5. 7Hz), 7. 06 (1H, dd, J=7. 2Hz, 5. 1Hz), 7. 28-7. 33 (2H, m), 7. 46 (1H, t, J=7. 7Hz), 7. 76-7. 82 (1H, m), 8. 29-8. 32 (2H, m), 9. 95 (1H, s), 11. 2 (1H, br).

mass: 309 (M+1)⁺.

【0700】実施例80.

(1) 4-ヒドロキシメチルピコリン酸エチルエステル2. 00g (11. 0mmol) をジメチルホルムアミド80ml に溶解し、イミダゾール1. 88g (27. 0mmol) 、クロロ-tert-ブチルジフェニルシリラン7. 60ml (27. 0mmol) を室温にて加え、同温度で反応液を2時間攪拌した。反応液をヘキサン-酢酸エチル (1: 1) で希釈し飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、95: 5~70: 30) で精製し、無色固体4. 27gを得た。

【0701】(2) (1) で得られた化合物3. 14g (7. 40mmol) をメタノール60ml に溶解し、ヒドラジン1水和物1. 80ml (37. 0mmol) を室温にて加え、同温度で反応液を12時間攪拌した。

(139) 02-220338 (P2002-220338A)

反応液を濃縮し残渣をクロロホルムに溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を濃縮して油状物を得た。このものは精製を行わずに次の反応に使用した。

【0702】(3)(2)で得られた化合物をクロロホルム10m1に溶解したところへ1N塩酸22.2m1(22.2mmol)を室温にて加えた。この混合物を氷冷し、亜硝酸ナトリウム1.02g(14.8mmol)を同温度で加え、さらに反応液を同温度で30分攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。得られた残渣に参考例3の化合物0.622g(3.30mmol)のテトラヒドロフラン(50m1)溶液を室温にて加え、反応液を1晩還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-テトラヒドロフラン、10:0~9:1)で精製し淡褐色不定形物2.03gを得た。

【0703】(4)(3)で得られた化合物2.03g(3.30mmol)をテトラヒドロフラン10m1に溶解し、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)6.60m1(6.60mmol)を室温で加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、析出した淡黄色結晶を沪取した。沪液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、100:0~95:5)で精製し黄色結晶を得た。先に沪取した結晶とあわせて目的化合物1.02gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.07-1.20(1H, m), 2.31-2.44(2H, m), 2.45-2.58(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.50-3.60(1H, m), 4.52(2H, d, J=5.6Hz), 4.83(1H, dd, J=10Hz, 5.3Hz), 5.47(1H, t, J=5.7Hz), 6.99(1H, d, J=4.7Hz), 7.26(1H, s), 7.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, t, J=7.8Hz), 8.23(1H, d, J=5.3Hz), 8.33(1H, d, J=7.6Hz), 9.96(1H, s), 11.4(1H, br).

mass: 339 (M+1)⁺.

【0704】実施例81.

(1)参考例5の化合物3.50gのテトラヒドロフラン(35m1)溶液にフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)7.10m1(7.10mmol)を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮しエーテルで希釈した。水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過濃縮した。残渣をエーテルで洗浄後、乾燥し目的化合物を無色固体として1.66g得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.02-1.22(1H, m), 2.26-2.31(2H, br m), 2.46-2.62(1H, m), 2.70(2H, t, J=6.3Hz), 3.22-3.40(1H, m), 3.48-3.71(3H, m), 4.71(1H, br t), 4.79-4.90(1H, m), 6.95(1H, d, J=6.3Hz), 7.11(1H, s), 7.30(1H, d, J=6.3Hz), 7.44(1H, t, J=7.9Hz), 8.19(1H, d, J=6.3Hz), 8.30(1H, d, J=7.9Hz), 9.86(1H, s), 11.4(1H, br).

mass: 353 (M+1)⁺.

【0705】実施例82.

(1)実施例80の化合物45mg(0.13mmol)をピリジン1m1に溶解し、メタンスルホニルクロリド40μl(0.52mmol)を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で酸性にして酢酸エチル、テトラヒドロフランの混合液で抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド1m1に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム85mg(1.3mmol)を加え、反応液を80°Cで30分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し濃縮して淡黄色固体35mgを得た。このものは精製を行わずに次の反応に使用した。

【0706】(2)(1)で得られた化合物35mgをメタノール-テトラヒドロフラン(5:2)7m1に溶解し、室温にて10%パラジウム炭素触媒5mgを加えた。容器内を水素置換し、水素気流下室温で反応液を1晩攪拌した。反応液をセライトで沪過し沪液を濃縮した。析出した結晶を沪取して淡黄色結晶13mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.02-1.10(1H, m), 2.21-2.60(4H, m), 3.45-3.52(2H, m), 4.06-4.09(2H, m), 4.79-4.85(1H, m), 5.16-5.20(1H, m), 6.93(1H, d, J=5.9Hz), 7.20(1H, s), 7.26(1H, d, J=7.6Hz), 7.39-7.45(1H, m), 8.10(1H, d, J=4.9Hz), 8.27(1H, d, J=7.7Hz), 10.3(1H, br), 11.7(1H, br).

mass: 338 (M+1)⁺.

【0707】実施例83.

参考例9の化合物260mgをメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)10m1に溶解し、10%パラジウム炭素触媒200mgを室温にて加えた。反応容器内を水素で置換し、反応液を同温度で1晩攪拌した。不溶物

(140) 02-220338 (P2002-220338A)

を済過し済液を濃縮して表題化合物105mgを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01-1.22 (1H, m), 2.28-2.40 (3H, br m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.18 (2H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 4.82 (1H, dd, J=9.8Hz, 6.2Hz), 6.95 (1H, d, J=6.2Hz), 7.12 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=6.8Hz), 7.45 (1H, t, J=7.4Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 8.30 (1H, d, J=6.2Hz), 9.94 (1H, br), 11.4 (1H, br).
mass: 352 (M+1)⁺.

【0708】実施例84

(1) 実施例80の化合物1.02g (3.02mmol) をジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン (1:8) 90mLに溶解し、室温にて二酸化マンガン 3.92g (45.1mmol) を加え、反応液を同温度で6時間攪拌した。反応液をセライトで済過した。済液を濃縮し、析出した結晶を済取して黄色結晶0.21gを得た。

【0709】(2) (1)で得られた化合物34mg (0.10mmol) およびn-ブチルアミン22mg (0.30mmol) をクロロホルム5mLに溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム212mg (1.0mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で24時間攪拌した。反応液を3N塩酸で中和しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後済過、済液を濃縮した。析出した結晶を済取して目的化合物13mgを得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 1.08-1.17 (1H, m), 1.28-1.38 (2H, m), 1.42-1.51 (2H, m), 2.31-2.39 (3H, m), 2.47-2.54 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2Hz), 3.50-3.57 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.83 (1H, dd, J=11Hz, 5.5Hz), 7.09 (1H, d, J=5.3Hz), 7.31-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, t, J=7.9Hz), 8.26 (1H, d, J=5.3Hz), 8.31 (1H, d, J=8.1Hz), 9.98 (1H, s), 11.2 (1H, br).
mass: 394 (M+1)⁺.

【0710】実施例85-94

実施例85ないし実施例94の化合物は、実施例84に準じて製造した。

実施例85

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11-1.18 (1H, m), 2.22-2.44 (5H, m),

2.58 (2H, t, J=5.8Hz), 3.46-3.58 (3H, m), 3.73 (2H, s), 4.51 (1H, t, J=5.4Hz), 4.84 (1H, d, J=10Hz, 5.6Hz), 7.05 (1H, d, J=5.4Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=7.4Hz), 7.48 (1H, t, J=7.9Hz), 8.24 (1H, d, J=5.3Hz), 8.34 (1H, d, J=8.2Hz), 9.93 (1H, s), 11.4 (1H, br).
mass: 382 (M+1)⁺.

【0711】実施例86

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06-1.20 (1H, m), 2.28-2.43 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.00 (1H, br), 3.28-3.40 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.71 (4H, s), 4.83 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=4.6Hz), 7.25 (1H, d, J=7.4Hz), 7.29-7.39 (6H, m), 7.46 (1H, t, J=7.4Hz), 8.23 (1H, d, J=5.5Hz), 8.34 (1H, d, J=7.4Hz), 9.97 (1H, s), 11.5 (1H, br).
mass: 428 (M+1)⁺.

【0712】実施例87

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06-1.20 (1H, m), 2.29-2.43 (2H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.53-3.60 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.83 (1H, dd, J=11Hz, 5.6Hz), 4.91 (2H, s), 6.51 (2H, d, J=8.3Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2Hz), 7.04 (2H, d, J=5.4Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=7.4Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4Hz), 8.33 (1H, d, J=8.1Hz), 9.94 (1H, s), 11.5 (1H, br).
mass: 443 (M+1)⁺.

【0713】実施例88

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.07-1.18 (1H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.51-2.66 (5H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.72 (2H, s), 4.82 (3H, s), 6.48 (2H, d, J=8.2Hz), 6.86 (2H, d, J=8.2Hz), 7.03 (1H, d, J=5.2Hz), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=7.3Hz), 7.48 (1H, t, J=7.6Hz), 8.22 (1H, d, J=5.0Hz), 8.34 (1H, d, J=8.3Hz), 9.94 (1H,

(141) 02-220338 (P2002-220338A)

s), 11.4 (1H, br).
mass: 457 (M+1)⁺.

【0714】実施例89

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.12-1.21 (1H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.90-3.15 (1H, br), 3.51-3.58 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.84 (1H, dd, *J*=11Hz, 5.6Hz), 7.08 (1H, d, *J*=5.3Hz), 7.28-7.46 (4H, m), 7.48 (1H, t, *J*=7.8Hz), 7.57 (2H, d, *J*=8.2Hz), 7.79 (2H, d, *J*=8.3Hz), 8.25 (1H, d, *J*=5.3Hz), 8.34 (1H, d, *J*=8.2Hz), 9.96 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 507 (M+1)⁺.

【0715】実施例90

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.08-1.15 (1H, m), 2.30-2.57 (5H, m), 2.71-2.83 (4H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.78-4.83 (1H, m), 6.99 (1H, d, *J*=5.3Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 7.30 (1H, d, *J*=7.6Hz), 7.39 (2H, d, *J*=8.0Hz), 7.45 (1H, t, *J*=7.8Hz), 7.71 (2H, d, *J*=7.9Hz), 8.20 (1H, d, *J*=4.9Hz), 8.31 (1H, d, *J*=8.0Hz), 9.91 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 521 (M+1)⁺.

【0716】実施例91

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.05-1.18 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.00 (1H, br), 3.50-3.58 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.71 (2H, s), 4.82 (1H, d, *J*=10Hz, 5.9Hz), 7.05 (1H, d, *J*=5.3Hz), 7.31 (2H, d, *J*=7.5Hz), 7.38 (2H, d, *J*=5.5Hz), 7.46 (1H, t, *J*=7.9Hz), 8.23 (1H, d, *J*=5.4Hz), 8.32 (1H, d, *J*=8.1Hz), 8.50 (2H, d, *J*=5.9Hz), 9.95 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 429 (M+1)⁺.

【0717】実施例92

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.03-1.17 (1H, m), 2.28-2.40 (3H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.73 (4H,

s), 3.26-3.34 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.70 (2H, s), 4.80 (1H, dd, *J*=11Hz, 5.6Hz), 6.98 (1H, d, *J*=5.5Hz), 7.23 (2H, d, *J*=6.1Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, *J*=6.6Hz), 7.44 (1H, t, *J*=7.8Hz), 8.19 (1H, d, *J*=5.3Hz), 8.30 (1H, d, *J*=7.3Hz), 8.42 (2H, d, *J*=5.9Hz), 9.91 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 443 (M+1)⁺.

【0718】実施例93

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.05-1.25 (1H, m), 2.27-2.64 (4H, m), 3.20-3.41 (3H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.24 (2H, brm), 4.84-4.92 (1H, m), 7.33-7.63 (6H, m), 8.29 (1H, d, *J*=7.7Hz), 8.40 (1H, s), 9.85 (2H, brm), 10.3 (1H, s), 10.7 (1H, brm).

mass: 432 (M+1)⁺.

【0719】実施例94

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.99-1.14 (5H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 2.25-2.38 (3H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.44 (1H, d, *J*=4.4Hz), 4.81 (1H, dd, *J*=10Hz, 5.6Hz), 7.02 (1H, d, *J*=5.5Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, *J*=7.4Hz), 7.45 (1H, t, *J*=7.7Hz), 8.19 (1H, d, *J*=5.3Hz), 8.30 (1H, d, *J*=8.2Hz), 9.90 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 436 (M+1)⁺.

【0720】実施例95

N-(2-アミノエチル)カルバミド酸tert-ブチルエステルを用いて実施例96に準じて目的化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.01-1.15 (1H, m), 2.25-2.61 (3H, brm), 2.97-3.03 (2H, brm), 3.14-3.35 (6H, brm), 3.50-3.59 (1H, m), 3.80-4.00 (1H, brm), 4.80-4.86 (1H, m), 7.05 (1H, brd), 7.25-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, dd), 8.21-8.30 (4H, m), 9.48 (2H, br), 10.2 (1H, brs), 10.

(142) 02-220338 (P2002-220338A)

9 (1H, br).

mass: 395 (M+1)⁺.

【0721】実施例96

(1) 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド844mg (3.81mmol) のクロロホルム (9ml) 溶液を氷冷したところへトリエチルアミン0.531ml (3.81mmol) を加え、反応液を室温にもどした。この溶液 (0.3ml) を室温にてn-プロピルアミン10μl (0.122mmol) のクロロホルム0.3ml 溶液に加え、反応液を同温度で1晩攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製し目的化合物を得た。

【0722】(2) (1) で得られた化合物に参考例7の化合物38mgとトリフェニルホスフィン29mg (0.111mmol) のクロロホルム (0.6ml) 溶液を室温にて加え、さらに反応液にジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 0.047ml (0.108mmol) を加えて、反応液を室温で3日間攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製した。

【0723】(3) (2) で得られた化合物をジメチルホルムアミド1mlに溶解し炭酸ナトリウム35mg (0.330mmol) 及びチオフェノール11μl (0.107mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で1日攪拌した。不溶物を沪過し沪液をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、反応液に1N塩酸1mlを室温にて加え、さらに反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をトルエンで共沸した。ここへメタノール-エーテルを加えて、固化し目的化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.03-1.17 (1H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.26-2.40 (2H, brm), 2.55-2.65 (1H, brm), 2.85-2.95 (2H, brm), 2.96-3.03 (2H, m), 3.12-3.22 (2H, brm), 2.28-2.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=5.2Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=7.9Hz), 8.27-8.32 (2H, m), 8.86 (2H, br), 10.4 (1H, brs), 10.9 (1H, br).
mass: 394 (M+1)⁺.

【0724】実施例97-実施例98

実施例97及び実施例98の化合物は、実施例96に準じて製造した。

実施例97

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (3H, t, J=7.8Hz), 1.01-1.17 (1H,

m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.26-2.39 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.88-3.00 (4H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=4.6Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.80 (2H, m), 10.2 (1H, s), 11.0 (1H, br).

mass: 408 (M+1)⁺.

【0725】実施例98

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t), 1.00-1.20 (1H, m), 1.21-1.34 (4H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 2.26-2.38 (2H, m), 2.40-2.63 (1H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=4.3Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.81 (2H, brm), 10.3 (1H, s), 11.0 (1H, br).

mass: 422 (M+1)⁺.

【0726】実施例99

グリコールアルデヒドジエチルアセタールを用いて、実施例96に準じて製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05-1.15 (1H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.43-2.63 (1H, m), 2.90-3.37 (6H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.23-8.32 (2H, m), 8.66 (0.5H, brm), 9.00-9.23 (1H, brm), 10.1 (1H, s), 11.0 (1H, br).

mass: 394 (M+1)⁺.

【0727】実施例100

グリシンtert-ブチルエステルを用いて実施例96に準じて製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03-1.10 (1H, m), 2.23-2.40 (2H, brm), 2.54-2.65 (1H, brm), 2.97-3.05 (2H, brm), 3.17-3.40 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.94 (2H, brs), 4.81-4.86 (1H, m),

(143) 02-220338 (P2002-220338A)

7. 03 (1H, d, J=5. 5Hz), 7. 28-7. 34 (2H, m), 7. 46 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 26 (2H, d, J=6. 5Hz), 9. 23 (2H, br), 10. 4 (1H, br), 10. 9 (1H, br).
mass: 466 (M+1) ⁺.

【0728】実施例101-実施例108
実施例101ないし実施例108の化合物は、実施例9
6に準じて製造した。

実施例101

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 03-1. 15 (1H, m), 2. 25-2. 63 (3H, m), 2. 95-3. 05 (2H, m), 3. 19-3. 37 (3H, m), 3. 50-3. 61 (1H, m), 4. 10-4. 19 (2H, m), 4. 80-4. 86 (1H, m), 5. 26 (2H, s), 7. 00 (1H, d, J=5. 5Hz), 7. 28-7. 49 (8H, m), 8. 26-8. 32 (2H, m), 9. 37 (2H, brm), 10. 2 (1H, s), 10. 9 (1H, br).
mass: 500 (M+1) ⁺.

【0729】実施例102

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 03-1. 17 (1H, m), 2. 26-2. 63 (3H, brm), 2. 97-3. 05 (2H, brm), 3. 10-3. 21 (2H, brm), 3. 26-3. 37 (1H, brm), 3. 50-3. 60 (1H, m), 3. 78 (3H, s), 4. 06-4. 17 (2H, brm), 4. 80-4. 88 (1H, m), 6. 98-7. 03 (3H, m), 7. 26 (1H, brm), 7. 34 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 43-7. 50 (3H, m), 8. 25-8. 30 (2H, m), 9. 18 (2H, brm), 10. 3 (1H, brs), 10. 9 (1H, br).
【0730】実施例103

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 02-1. 18 (1H, m), 2. 25-2. 40 (3H, m), 2. 44-2. 63 (2H, m), 3. 06-3. 09 (2H, m), 3. 25-3. 35 (3H, m), 3. 50-3. 59 (1H, m), 4. 82-4. 88 (1H, m), 7. 04 (1H, dd, J=6. 0Hz, 1. 1Hz), 7. 30-7. 35 (2H, m), 7. 45-7. 55 (3H, m), 7. 92 (1H, t), 8. 28 (2H, d, J=7. 0Hz), 8. 67 (1H, m), 9. 39 (2H, brm), 10. 4 (1H, brm), 10. 9 (1H, br).
mass: 443 (M+1) ⁺.

【0731】実施例104

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 01-1. 15 (1H, m), 2. 30-2. 40 (3H, m),

2. 41-2. 56 (1H, m), 2. 57-2. 64 (1H, m), 3. 04-3. 11 (2H, m), 3. 20-3. 36 (3H, m), 3. 50-3. 59 (1H, m), 4. 82-4. 87 (1H, m), 7. 07 (1H, d, J=6. 6Hz), 7. 31-7. 35 (2H, m), 7. 48 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 83-7. 90 (1H, m), 8. 25-8. 29 (2H, m), 8. 46 (1H, d), 8. 83 (1H, dd, J=5. 3Hz, 1. 3Hz), 8. 98 (1H, s), 9. 79 (2H, brm), 10. 3 (1H, br), 10. 9 (1H, br).
mass: 443 (M+1) ⁺.

【0732】実施例105

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 03-1. 17 (1H, m), 2. 26-2. 40 (2H, m), 2. 50-2. 65 (1H, m), 3. 05-3. 15 (2H, m), 3. 21-3. 37 (3H, m), 3. 50-3. 61 (1H, m), 4. 40-4. 45 (2H, m), 4. 81-4. 89 (1H, m), 7. 05 (1H, d, J=4. 6Hz), 7. 25-7. 35 (2H, m), 7. 46 (1H, t, J=8. 3Hz), 7. 99 (2H, d, J=7. 4Hz), 8. 28 (2H, d, J=7. 4Hz), 8. 86 (2H, d, J=6. 5Hz), 9. 90-10. 0 (2H, m), 10. 3 (1H, s), 10. 9 (1H, br).
mass: 443 (M+1) ⁺.

【0733】実施例106

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 03-1. 17 (1H, m), 2. 25-2. 37 (2H, m), 2. 40-2. 60 (1H, m), 2. 91-3. 01 (4H, m), 3. 14-3. 35 (5H, m), 3. 49-3. 59 (1H, m), 4. 80-4. 85 (1H, m), 7. 02 (1H, d, J=5. 3Hz), 7. 26-7. 37 (7H, m), 7. 46 (1H, t), 8. 26-8. 29 (2H, m), 8. 94 (2H, brm), 10. 2 (1H, s), 11. 0 (1H, br).
mass: 456 (M+1) ⁺.

【0734】実施例107

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1. 03-1. 17 (1H, m), 2. 26-2. 50 (3H, brm), 2. 54-2. 63 (1H, brm), 2. 83 (2H, t), 3. 00 (2H, t), 3. 06-3. 23 (3H, brm), 3. 26-3. 37 (1H, m), 3. 50-3. 58 (1H, m), 4. 80-4. 86 (1H, m), 6. 72 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 05 (3H, d, J=8. 3Hz), 7. 28-7. 35 (2H, m), 7. 46 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 26-8. 32 (2H,

(144) 02-220338 (P2002-220338A)

m), 8. 94 (2H, brm), 10. 3 (1H, s), 11. 0 (1H, br).
mass: 472 (M+1)⁺.

【0735】実施例108.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 05-1. 15 (1H, m), 2. 26-2. 40 (2H, brm), 2. 43-2. 63 (2H, brm), 2. 98-3. 06 (2H, m), 3. 20-3. 43 (6H, brm), 3. 50-3. 65 (1H, m), 4. 81-4. 88 (1H, m), 7. 03 (1H, d, *J*=5. 5Hz), 7. 30-7. 35 (2H, m), 3. 45-3. 50 (1H, m), 7. 95 (2H, d, *J*=5. 5Hz), 8. 28 (2H, d, *J*=5. 5Hz), 8. 86 (2H, d, *J*=5. 5Hz), 8. 72 (2H, brm), 10. 2 (1H, s), 10. 9 (1H, br).
mass: 457 (M+1)⁺.

【0736】実施例109.

参考例8に記載のとおり、目的化合物80mgを得た。
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 03-1. 25 (2H, m), 2. 26-2. 43 (2H, brm), 2. 50-2. 65 (1H, m), 2. 57 (6H, s), 2. 88-3. 06 (3H, m), 3. 26-3. 40 (1H, m), 3. 50-3. 59 (1H, m), 4. 82-4. 86 (1H, m), 7. 00 (1H, d, *J*=5. 5Hz), 6. 26-6. 34 (2H, m), 7. 46 (1H, t, *J*=7. 8Hz), 8. 23 (1H, d, *J*=5. 5Hz), 8. 30 (1H, d, *J*=8. 3Hz), 10. 0 (1H, s), 10. 5 (0. 5H, br), 11. 1 (1H, br).
mass: 380 (M+1)⁺.

【0737】実施例110.

参考例11の化合物30mg (0. 038mmol) のクロロホルム (1mL) 溶液に塩化n-ブタノイル6μl (0. 058mmol) とトリエチルアミン13μl (0. 093mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液に塩化n-ブタノイル6μl (0. 058mmol) とトリエチルアミン10μl (0. 072mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で10分攪拌した。反応液に水1mLを加え有機層を分離した。有機層を水1mLで洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン1mLに溶解し、反応液に1N塩酸1mLを室温にて加えて、反応液を同温度で15分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸2mLを加えて、反応液を室温で15分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノール-エーテルを加えて固化し目的化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0. 80 (3H, t, *J*=7. 8Hz), 1. 03-1. 15 (1H, m), 1. 42-1. 54 (2H, m), 2. 00 (2

H, t, *J*=6. 9Hz), 2. 25-2. 40 (2H, brm), 2. 55-2. 63 (1H, brm), 2. 70-2. 78 (2H, brm), 3. 28-3. 39 (3H, brm), 3. 50-3. 60 (1H, brq), 4. 80-4. 86 (1H, m), 7. 01 (1H, d, *J*=4. 6Hz), 7. 14 (1H, s), 7. 34 (1H, d, *J*=8. 3Hz), 7. 48 (1H, t, *J*=7. 8Hz), 7. 88 (2H, brm), 8. 23 (1H, d, *J*=4. 6Hz), 8. 26 (1H, d, *J*=8. 3Hz), 10. 4 (1H, br), 11. 1 (1H, br).
mass: 422 (M+1)⁺.

【0738】実施例111-実施例114.

実施例111ないし実施例114の化合物は、実施例110に準じて製造した。

実施例111.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 00-1. 23 (1H, m), 2. 26-2. 60 (3H, m), 2. 70 (2H, br), 3. 15 (2H, br), 3. 40-3. 60 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 80-4. 90 (1H, m), 6. 97 (1H, d, *J*=4. 9Hz), 7. 15 (1H, s), 7. 30 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 7. 40-7. 52 (6H, m), 8. 23 (1H, d, *J*=4. 3Hz), 8. 30 (1H, d, *J*=8. 0Hz), 8. 54-8. 63 (1H, m), 9. 94 (1H, s), 11. 4 (1H, br).
mass: 470 (M+1)⁺.

【0739】実施例112.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 00-1. 20 (1H, m), 2. 26-2. 40 (2H, m), 2. 41-2. 60 (1H, m), 2. 83 (2H, brt), 3. 15 (1H, s), 3. 20-3. 40 (1H, m), 3. 43-3. 57 (2H, m), 4. 75-4. 86 (1H, m), 6. 97 (1H, d, *J*=7. 6Hz), 7. 15 (1H, s), 7. 30 (1H, d, *J*=11Hz), 7. 40-7. 52 (4H, m), 7. 80 (2H, d, *J*=10Hz), 8. 21 (1H, d, *J*=6. 7Hz), 8. 30 (1H, d, *J*=11Hz), 8. 59 (1H, brt), 9. 94 (1H, s), 11. 4 (1H, br).
mass: 456 (M+1)⁺.

【0740】実施例113.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1. 06-1. 20 (1H, m), 2. 25-2. 41 (2H, m), 2. 72 (2H, t), 3. 10-3. 20 (2H, m), 3. 26-3. 42 (1H, m), 3. 48-3. 60 (1H, m), 3. 75-3. 90 (1H, m), 4. 36 (2H, s), 4. 80-4. 86 (1H, m), 6. 99 (1H, d, *J*=5. 7Hz),

(145) 02-220338 (P2002-220338A)

7. 13 (1H, s), 7. 19-7. 40 (7H, m), 7. 46 (1H, t, $J=7. 6$ Hz), 8. 23 (1H, d, $J=3. 8$ Hz), 8. 28 (1H, d, $J=8. 6$ Hz), 10. 0 (1H, s), 11. 2 (1H, br).

【0741】実施例114

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 43-1. 60 (1H, m), 2. 50-3. 00 (3H, br m), 3. 03-3. 15 (2H, br m), 3. 34-3. 48 (2H, br m), 3. 65-3. 80 (1H, br m), 3. 85-4. 00 (1H, m), 5. 17-5. 26 (1H, m), 7. 31 (1H, d, $J=5. 4$ Hz), 7. 46 (1H, s), 7. 72 (1H, dd, $J=6. 8$ Hz, 0. 6 Hz), 7. 87 (1H, t), 7. 94-8. 03 (3H, m), 8. 10-8. 20 (3H, m), 8. 58 (1H, d, $J=4. 7$ Hz), 8. 70 (1H, d, $J=8. 1$ Hz), 10. 4 (1H, s), 11. 7 (1H, br).

mass: 492 (M+1)⁺.

【0742】実施例115

実施例83の化合物を用いて実施例96(1)に準じて目的化合物を製造した。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 04-1. 19 (1H, m), 2. 26-2. 41 (2H, m), 2. 48-2. 60 (1H, m), 2. 66-2. 74 (2H, m), 3. 10-3. 20 (2H, m), 3. 28-3. 39 (1H, m), 3. 51-3. 59 (1H, m), 4. 79-4. 82 (1H, m), 6. 90 (1H, d, $J=4. 6$ Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 32 (1H, d, $J=8. 3$ Hz), 7. 46 (1H, t, $J=8. 3$ Hz), 7. 97 (2H, d, $J=9. 2$ Hz), 8. 17 (2H, m), 8. 29-8. 37 (3H, m), 9. 90 (1H, s), 11. 2 (1H, br).

mass: 537 (M+1)⁺.

【0743】実施例116

フェノール及び参考例7の化合物を用いて実施例56に準じて調製した化合物に対し実施例124と同様の操作を行い、目的化合物を製造した。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 08 (1H, t, $J=7. 4$ Hz), 2. 25-2. 40 (2H, m), 2. 60-2. 69 (1H, m), 3. 10 (2H, t, $J=5. 5$ Hz), 3. 25-3. 35 (1H, m), 3. 54 (1H, q, $J=9. 2$ Hz), 4. 25 (2H, t, $J=5. 5$ Hz), 4. 80-4. 86 (1H, m), 6. 92 (1H, d, $J=12$ Hz), 6. 94 (2H, d, $J=7. 4$ Hz), 7. 20 (1H, d, $J=5. 5$ Hz), 7. 25-7. 37 (4H, m), 7. 48 (1H, t, $J=7. 4$ H

z), 8. 23-8. 28 (2H, m), 10. 5-11. 0 (2H, br).

mass: 429 (M+1)⁺.

【0744】実施例117

(1) 3-アミノ-5-フェニルピラゾール544mg (3. 4mmol) のジメチルホルムアミド (10m l) 溶液に水素化ナトリウム 164mg (4. 1mmol) 、ベンジルプロミド 0. 45ml (3. 8mmol) を加え室温で6時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥し、沪液を濃縮した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4:1) で精製し、目的物509mgを得た。

【0745】(2) (1) で得られた化合物509mg (2. 0mmol) のピリジン (5. 0ml) 溶液にクロロギ酸メチル 0. 19ml (2. 5mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し沪液を濃縮した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4:1~2:1) で精製し、目的物450mgを得た。

【0746】(3) (2) で得られた化合物440mg (1. 4mmol) のトルエン (5. 0ml) 溶液にトリエチルアミン 0. 40ml (2. 9mmol) を加え80°Cで10分間攪拌し、B-クロロカテコールボラン450mg (2. 9mmol) を加え同温度で10分間攪拌した。参考例3の化合物290mg (1. 5mmol) を加え同温度で30分間攪拌した。B-クロロカテコールボラン440mg (2. 9mmol) を加え100°Cで1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を分離し1N水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥し沪液を濃縮した。残差にクロロホルム-エーテルを加え析出した結晶400mgを沪取した。

【0747】(4) (3) で得られた化合物400mg (0. 87mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 20mlに溶解した。10%パラジウム炭素触媒200mgを加え反応容器内を水素置換し50°Cで1晩攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残差にエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化し、目的化合物220mgを得た。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 02-1. 10 (1H, m), 2. 27-2. 37 (2H, br m), 2. 62-2. 67 (1H, br m), 3. 26-3. 37 (1H, m), 3. 48-3. 57 (1H, m), 4. 75 (1H, dd, $J=11$ Hz, 5. 7 Hz), 6. 60 (1H, br s), 7. 28 (1H, d, $J=7. 5$ Hz), 7. 30-7. 48 (4H,

(146) 02-220338 (P2002-220338A)

m), 7.73 (2H, d, J=7.3Hz), 8.26 (1H, d, J=8.2Hz), 9.61 (1H, s), 12.8 (1H, br).

【0748】実施例118

(1) α -シアノ- α -ヨードアセトフェノン3.81g (13.3mmol)、ベンジルヒドラジン2塩酸塩7.80g (40.0mmol)、トリエチルアミン18.0ml (129mmol) 及びn-ブタノール50mlの混合物を120°Cで1晩攪拌した。反応液を室温に戻した後濃縮し、残渣をエーテルに溶解して水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、5:1~2:1) で精製し、淡黄色結晶2.61gを得た。

【0749】(2) (1)で得られた化合物1.23g (3.27mmol)とクロロギ酸p-ニトロフェニル0.859mg (4.26mmol)、4-ジメチルアミノピリジン1.00g (8.19mmol)、クロロホルム10mlの混合物を室温で30分攪拌した。反応液に参考例3の化合物0.920g (4.96mmol)を加え、反応液を100°Cで1晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、98:2~97:3) で精製し黄色固体1.60gを得た。

【0750】(3) (2)で得られた化合物236mg (0.461mmol)と酢酸パラジウム11mg (0.0490mmol)、1、1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン30mg (0.0541mmol)及び炭酸水素ナトリウム71mg (0.845mmol)をメタノール4mlに混合し容器内を一酸化炭素で置換して、反応液を7時間還流した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、98:2~97:3) で精製し黄色固体180mgを得た。

【0751】(4) (3)で得られた化合物40mgをエタノール5mlに溶解した。反応液に水酸化パラジウム10mgを室温にて加え容器内を水素で置換し、反応液を70°Cで1晩攪拌した。反応液をセライトで沪過し沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製し、目的化合物8.6mgを得た。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.15 (1H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.74-4.78 (1H, m), 6.25 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=7.6Hz), 7.41-7.74

(5H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.59 (1H, s).
mass: 432 (M+1)⁺.

【0752】実施例119

(1) 実施例118 (3)で得られた化合物140mg (0.268mmol)をメタノール3mlに溶解し、反応液に1N水酸化ナトリウム1.00ml (1.00mmol)を室温にて加え、反応液を室温で暫く攪拌した後、さらに50°Cに加熱して2時間攪拌した。反応液を1N塩酸で酸性とした後濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、これを水で洗浄した。水層はさらにクロロホルムで2回抽出し、有機層をあわせて硫酸マグネシウム乾燥後沪過濃縮した。残渣にエーテル、クロロホルムを加えて析出した結晶73mgを沪取した。

【0753】(2) (1)で得られた化合物36mg (0.0699mmol)をエタノール4mlに溶解し、室温にて反応液に水酸化パラジウム10mgを加えて容器内を水素で置換し、反応液を70°Cで1晩攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残渣にエーテル、クロロホルムを加えて結晶を析出させ目的化合物を13mg得た。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.01-1.14 (1H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 3.35-3.53 (2H, m), 4.74 (1H, dd, J=10Hz, 5.8Hz), 6.34 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=7.5Hz), 7.43 (2H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, d, J=3.8Hz), 7.70 (1H, d, J=7.4Hz), 8.26 (1H, d, J=8.1Hz), 9.59 (1H, s).
mass: 418 (M+1)⁺.

【0754】実施例120

(1) α -シアノ- α -ヨードアセトフェノンを用いて実施例118 (1)から(3)と同様の手順に従って調製した化合物に対し、実施例119 (1)に準じて反応を行い、目的化合物を得た。

【0755】(2) (1)で得られた化合物を用いて、実施例119 (2)に準じて目的化合物を調製した。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.02-1.17 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 6.65 (1H, br), 7.28 (1H, d, J=7.6Hz), 7.44 (1H, t, J=7.6Hz), 7.58 (1H, t, J=7.7Hz), 7.91 (1H, d, J=8.0Hz), 7.97 (1H, d, J=7.9Hz), 8.25 (1H, d, J=8.2Hz), 8.30 (1H, d, J=4.3Hz), 9.68 (1H, s).

(147) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 418 (M+1)⁺.

【0756】実施例121

(1) 実施例120(1)で得られた化合物56mg (0.11mmol)をジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、反応液に室温にて、1、1'カルボニルジイミダゾール25mg (0.15mmol)を加え、反応液を室温で30分攪拌した。室温にて反応液にフェニルエチルアミン42μl (0.33mmol)を加え、反応温度を室温から70°Cに加熱して反応液をさらに10分攪拌した。反応液を濃縮し残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、10:1)で精製し粗生成物を得た。このものはこのまま次の反応に使用した。

【0757】(2) (1)で得られた化合物51mg (0.084mmol)をメタノール-テトラヒドロフラン(2:1)3mlに溶解し、反応液に室温にて水酸化パラジウム51mgを加えて容器内を水素で置換し、反応液を室温で1晩攪拌した。反応液をセライトで済過した後沪液を濃縮し目的化合物25mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02-1.10 (1H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.65 (2H, t, J=7.1Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 3.16-3.25 (2H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 6.70 (1H, br), 7.16-7.33 (7H, m), 7.44 (1H, t, J=7.9Hz), 7.54 (1H, t, J=7.7Hz), 7.79 (1H, d, J=7.0Hz), 7.87 (1H, d, J=6.3Hz), 8.19 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=7.7Hz), 8.72 (1H, br), 9.69 (1H, br).
mass: 521 (M+1)⁺.

【0758】実施例122.

(1) 2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸10.0g (40.7mmol)、ピロール-2-カルボキシアルデヒド7.74g (81.4mmol)、トリエチルアミン20.0ml (143mmol)及び塩化チオニル30mlを用いて参考例2(1)と同様の手順に従い、目的化合物9.07gを得た。

【0759】(2) (1)で得られた化合物9.07g (28.0mmol)のテトラヒドロフラン(400ml)溶液を-78°Cに冷却した。同温度で反応液に水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン溶液(1.0M)33.6ml (33.6mmol)を加え、さらに反応液を同温度で2時間攪拌した。反応液に同温度にて飽和塩化アンモニウム水溶液15mlを加え、室温に戻して反応液を2時間攪拌した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪液を濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン200mlに溶解し、室温にて反応液にクロロテルト-ブチルジメチルシラン6.32g (41.9ml)

およびイミダゾール3.80g (55.8mmol)を加え、反応液を室温で1晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水200ml3回、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-300、ヘキサン-酢酸エチル、10:1~5:1)で精製し、無色油状物9.34gを得た。

【0760】(3) (2)で得られた化合物9.34g (21.3mmol)およびジイソプロピルエチルアミン8.24g (63.8mmol)をジメチルホルムアミド200mlに溶解し、反応容器内を窒素で置換した。室温にて反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2.46g (2.13mmol)を加え、反応液を130°Cで2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル1L、水500mlに加え有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチル300mlで抽出し、有機層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-300、ヘキサン-酢酸エチル、20:1~5:1)で精製し、黄色固体4.73gを得た。

【0761】(4) (3)で得られた化合物4.73g (13.2mmol)をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)400mlに溶解し、反応液に室温にて10%パラジウム炭素触媒500mgを加えた。反応容器内を水素置換し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液をセライトで済過し、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-300、ヘキサン-酢酸エチル、2:1~1:1)で精製した。画分1(低極性物質)としてピロール体1.20g、画分2(高極性物質)としてピロリジン体2.40gを得た。

画分1(低極性物質)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.84 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=3.1Hz), 6.09-6.11 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=7.1Hz), 7.02 (1H, t, J=7.7Hz), 7.14 (1H, d, J=7.3Hz).

画分2(高極性物質)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.02 (6H, s), 0.74 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 3.68 (2H, brs), 3.95-4.02 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=10Hz, 5.2Hz), 4.63 (1H, d, J=12Hz, 5.5Hz), 6.80 (1H, d, J=7.0Hz), 7.20-7.24 (2H,

(148) 02-220338 (P2002-220338A)

m).

【0762】(5)(4)で得られた画分2(高極性物質)、2.40g(7.23mmol)を用いて実施例1と同様の手順に従い黄色固体2.71gを得た。

【0763】(6)(5)で得られた化合物2.71g(6.00mmol)をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)200m1に懸濁し、反応液に室温にて2N塩酸10m1を加えて、さらに反応液を同温度で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトルエンで2回共沸脱水した。得られた粗生成物をヘキサン-酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶し、目的化合物1.85gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.27-1.40(1H, m), 1.72-1.78(1H, m), 2.20-2.27(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.53-2.62(1H, m), 3.59(1H, t, J=7.5Hz), 3.85-3.93(1H, m), 4.90(1H, dd, J=8.0Hz), 5.97(1H, br), 7.17-7.22(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.0Hz), 7.40(1H, d, J=9.0Hz), 7.47(1H, t, J=7.5Hz), 7.98(1H, t, J=8.0Hz), 8.18(1H, d, J=7.0Hz), 8.30(1H, d, J=4.0Hz), 10.6(1H, br), 11.0(1H, br). mass: 339(M+1)⁺.

【0764】実施例123.

(1)実施例131(1)で得られた化合物4.50g(13.4mmol)を用いて実施例122(2)と同様の手順に従い黄色固体3.94gを得た。

【0765】(2)(1)で得られた化合物3.94g(8.47mmol)を用いて実施例122(3)

(4)と同様の手順に従い、画分1(低極性物質)238mg及び画分2(高極性物質)1.14gを得た。

画分1(低極性物質):¹H-NMR(CDCI₃-CD₃OD) δ: 0.08(3H, s), 0.11(3H, s), 0.93(9H, s), 1.51(3H, d, J=6.2Hz), 3.84(2H, br), 5.26(1H, m), 5.96(1H, d, J=3.3Hz), 6.10(1H, dd, J=3.1Hz, 1.0Hz), 6.78(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, t, J=7.7Hz), 7.13(1H, d, J=7.3Hz).

画分2(高極性物質):¹H-NMR(CDCI₃) δ: 0.07(3H, s), 0.11(3H, s), 0.85-0.95(1H, m), 0.92(9H, s), 1.24-1.35(2H, m), 1.52(3H, d, J=6.3Hz), 1.52-1.55(1H, m), 5.27(1H, q), 6.28(1H, d, J=3.4Hz), 7.07(1H, d, J=3.6H

z), 7.31(1H, dd, J=8.5Hz, 7.3Hz), 7.92(1H, dd, J=7.3Hz, 1.0Hz), 8.28(1H, dd, J=8.5Hz, 1.0Hz).

【0766】(3)(2)で得られた画分2(高極性物質)、300mg(0.87mmol)を用いて実施例1と同様の手順に従い黄色固体389mgを得た。

【0767】(4)(3)で得られた化合物200mg(0.429mmol)を用いて参考例7と同様の手順に従い目的化合物92mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.80-0.95(1H, m), 1.14(3H, d, J=6.3Hz), 1.17-1.28(1H, m), 2.25-2.40(2H, m), 3.70-3.74(1H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.78-4.85(2H, m), 7.06(1H, dd, J=7.2Hz, 5.0Hz), 7.33(2H, t, J=7.4Hz), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 7.76-7.82(1H, m), 8.26-8.30(2H, m), 9.90(1H, s), 11.0(1H, br).

【0768】実施例124.

実施例128(5)で得られた画分2(高極性物質)14mgをメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)2m1に溶解し、室温にて反応液に1N塩酸1.0m1を加えて、反応液を同温度で30分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール、30:1)で精製し目的化合物を4.1mgおよび実施例127の化合物を3.8mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.92-1.09(1H, m), 1.18(2H, d, J=6.6Hz), 1.60-1.74(1H, br), 2.68-2.76(1H, m), 2.80-3.00(1H, m), 3.28(1H, dd, J=11Hz, 9.0Hz), 3.63(1H, dd, J=11Hz, 8.5Hz), 4.87(1H, dd, J=11Hz, 5.2Hz), 6.97(1H, d, J=4.6Hz), 6.99-7.05(1H, m), 7.45-7.60(2H, m), 7.68-7.76(1H, m), 8.19-8.23(1H, m), 8.32(1H, dd, J=7.7Hz, 1.3Hz), 8.94(1H, br), 12.00(1H, br). mass: 323(M+1)⁺.

【0769】実施例125.

(1)実施例128(1)の化合物12.3g(38.2mmol)をテトラヒドロフラン150m1に溶解し、反応液を-78°Cに冷却した。反応液に同温度で水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1.0

(149) 02-220338 (P2002-220338A)

M) 46.0 ml (46.0 mmol) を加え、そのまま反応液を15分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液25mlを加えて室温に戻した。反応液に硫酸マグネシウムを加えて沪過し、沪液を濃縮した。残渣をクロロホルム150mlに溶解し、イミダゾール5.20g (81.1 mmol) およびクロロトリイソプロピルシラン9.40ml (43.9 mmol) を室温にて加えて容器内を窒素置換し、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、10:1) で精製し、黄色固体17.2gを得た。

【0770】(2)(1)で得られた化合物17.2g (15.6 mmol) を用いて参考例2の(2)に準じて反応を行い黄色固体を4.90g得た。

【0771】(3)(2)で得られた化合物4.90g (12.2 mmol) をテトラヒドロフラン70mlに溶解し、反応液に室温にて6N塩酸20mlを加えて、反応液を同温度にて1時間攪拌した。1N水酸化ナトリウムで反応液を塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。析出した結晶を沪取しヘキサン-酢酸エチルで洗浄、乾燥後黄色固体2.94gを得た。

【0772】(4)(3)で得られた化合物180mg (0.73 mmol) をメタノール5.0mlおよびテトラヒドロフラン16mlに溶解し、トリエチルアミン0.20ml、10%パラジウム炭素触媒100mgを加え、水素気流下50°Cで1時間攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮して無色固体163mgを得た。

【0773】(5)(4)で得られた化合物163mg (0.75 mmol) と2-ピリジンカルボニルアジド107mg (0.72 mmol) を用いて実施例1に準じて目的化合物7mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.03-1.10 (1H, m), 3.02-3.21 (1H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.95-5.02 (1H, m), 7.06-8.45 (7H, m), 9.02 (1H, br), 11.9 (1H, br).

mass: 339 (M+1)⁺.

【0774】実施例126

(1) 実施例125の化合物85mg (0.251 mmol) 及びトリフェニルホスフィン132mg (0.503 mmol) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液に、ジフェニルリン酸アジド0.140ml (0.650 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 0.220ml (0.505 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌し

た。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製した。エーテルを加えて結晶24mgを得た。

【0775】(2)(1)で得られた化合物24mgをメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 2mlに溶解し、室温にて反応液に10%パラジウム炭素触媒10mgを加えた。容器内を水素置換し、水素気流下、反応液を室温で原料が消失するまで攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残渣にエーテルを加えて結晶化した。この結晶を沪取して酢酸エチル、クロロホルムで洗浄後、乾燥し目的化合物4.6mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.97-1.10 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.96-5.01 (1H, m), 7.03-7.14 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.16 (2H, br), 8.26 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=4.0 Hz), 10.1 (1H, s), 11.2 (1H, br).

mass: 338 (M+1)⁺.

【0776】実施例127

目的化合物は、実施例124の製造反応において得られた。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.45 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.55-1.70 (1H, br), 2.08-2.19 (1H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 4.96 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.46-7.60 (2H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.32-8.37 (1H, m), 8.66 (1H, br), 12.00 (1H, br).

mass: 323 (M+1)⁺.

【0777】実施例128

(1) ピロール-3-カルボキシアルデヒドを用いて参考例2の(1)と同様の操作を行い目的物を得た。

【0778】(2)(1)で得られた化合物139mg (0.433 mmol) を用いて実施例122の(2)と同様の手順に従い目的化合物を得た。

【0779】(3)(2)で得られた化合物を用いて参考例2の(2)と同様の手順に従い位置異性体との2:1の混合物を得た。

(150) 02-220338 (P2002-220338A)

【0780】(4)(3)で得られた化合物を用いて実施例122の(4)と同様の手順に従い精製混合物を得た。このまま次の反応に使用した。

【0781】(5)(4)で得られた精製混合物22mgと2-ピリジンカルボニルアジド26mg(0.17mmol)を用いて実施例1と同様の手順に従った。反応液を濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:2)で精製して、画分1(低極性物質)および画分2(高極性物質)を得た。

【0782】(6)(5)で得られた画分1(低極性物質)11mgをメタノール-テトラヒドロフラン(1:5)1.2mlに溶解し、室温にて反応液に1N塩酸1.0mlを加えて、反応液を同温度で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、10:1)で精製し、目的化合物3.1mgを得た。

¹H-NMR(acetone-d₆) δ: 1.29(1H, br), 2.52-2.61(2H, m), 3.00-3.10(2H, m), 3.29-3.41(1H, m), 3.54-3.70(2H, m), 5.08(1H, d, J=5.4Hz), 7.05-7.12(1H, m), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.32-7.36(1H, m), 7.45(1H, t, J=7.7Hz), 7.78-7.87(1H, m), 8.36-8.42(2H, m), 8.96(1H, br), 11.9(1H, br).

【0783】実施例129

(1)参考例2(2)で得られた化合物100mg(0.467mmol)のメタノール(15ml)溶液に室温にて鉄粉200mg(3.58mmol)、6N塩酸0.500ml(3.00mmol)を加え、反応液を室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlで希釈し、飽和重曹水100ml、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル、5:1)で精製し、淡緑色固体71mgを得た。

【0784】(2)(1)で得られた化合物50mgを用いて実施例1と同様の手順に従い目的化合物65mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.34(1H, t, J=3.1Hz), 6.65(1H, d, J=3.1Hz), 7.08(1H, dd, J=6.7Hz, 5.6Hz), 7.24-7.29(3H, m), 7.38(1H, d, J=7.3Hz), 7.77-7.83(1H, m), 8.27(1H, d, J=8.2Hz), 8.31(1H, dd, J=5.1Hz, 1.1Hz), 10.1(1H, brs), 11.0(1H,

br).

【0785】実施例130

実施例122(4)で得られた画分1(低極性物質)、300mg(0.91mmol)を用いて実施例122(5)(6)と同様の手順に従い目的化合物216mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 4.60(2H, s), 5.65(1H, br), 6.20(1H, s), 6.68(1H, s), 7.14-7.20(1H, m), 7.25(1H, t, J=7.4Hz), 7.35-7.43(2H, m), 7.94(1H, t, J=6.9Hz), 8.20(1H, d, J=7.4Hz), 8.34(1H, d, J=5.5Hz), 10.8(2H, br).

【0786】実施例131

(1)2-プロモ-3-ニトロ安息香酸10.0g(40.7mmol)、2-アセチルピロール8.90g(81.6mmol)を用いて参考例2(1)と同様の手順に従い黄色固体9.20gを得た。

【0787】(2)(1)で得られた化合物2.00g(5.93mmol)を用いて参考例2(2)と同様の手順に従い、淡緑色固体941mgを得た。

【0788】(3)(2)で得られた化合物300mg(1.17mmol)を用いて実施例129と同様の手順に従い目的化合物277mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.32-6.35(1H, m), 6.74(1H, s), 7.07(1H, dd, J=7.2Hz, 5.2Hz), 7.19(1H, s), 7.26(1H, s), 7.40(1H, t, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=8.6Hz), 7.66(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz), 7.78-7.83(1H, m), 8.25(1H, dd, J=5.2Hz, 1.6Hz), 8.47(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 10.1(1H, s), 10.8(1H, brs), 12.0(1H, s).

mass: 347(M+1)⁺.

【0789】実施例132

(1)実施例131(1)で得られた化合物4.5g(13.4mmol)を用いて実施例122(2)の手順に従い目的物3.94gを得た。

【0790】(2)(1)で得られた化合物3.94g(8.47mmol)を用いて実施例122(3)(4)と同様の手順に従い画分1(低極性物質)238mgおよび画分2(高極性物質)1.14gを得た。

【0791】(3)(2)で得られた画分1(低極性物質)200mg(0.58mmol)を用いて実施例1と同様の手順に従い結晶247mgを得た。

【0792】(4)(3)で得られた化合物247mg(0.53mmol)を用いて参考例7と同様の手順に

(151) 02-220338 (P2002-220338A)

従い目的化合物8.5 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.58 (3H, d, J=7 Hz), 5.02 (1H, q, J=7 Hz), 6.07 (1H, d, J=3 Hz), 6.55 (1H, d, J=3 Hz), 6.96 (1H, br d, J=8 Hz), 7.06 (1H, t, J=5 Hz), 7.22 (1H, t, J=7 Hz), 7.43 (1H, d, J=7 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 8.23-8.27 (2H, m).

【0793】実施例133

(1) 実施例299の(1)の化合物を1.6 mgのエタノール(0.2 ml)溶液に1-ブタンチオール4.2 μl及びナトリウムエトキシド2.6 mgを加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(1:5))で精製し目的物8 mgを得た。

【0794】(2) (1)の化合物8 mgのテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に1N塩酸1 mlを加え室温で15分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をエーテル-メタノールで結晶化して、表題化合物である白色固体4 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 0.87 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.07-1.24 (1H, m), 1.28-1.40 (2H, m), 1.49 (2H, tt, J=7.3, 7.7 Hz), 2.25-2.58 (5H, m), 2.71-2.88 (4H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.38-3.82 (1H, m), 4.82 (1H, dd, J=5.4, 11 Hz), 7.03 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 10.1 (1H, br), 11.1 (1H, br). mass: 425 (M+1)⁺.

【0795】実施例134

(1) 参考例8の化合物を用いて実施例289の(6)に準じて反応を行い、目的化合物を得た。

【0796】(2) (1)の化合物1.9 mg、イソプロパノール1.5 μl及びトリフェニルホスフィン5.0 mgのテトラヒドロフラン(0.2 ml)溶液を0℃に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル8.2 μlを加え、室温で30分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(2:1))で精製し目的物1.8 mgを得た。

【0797】(3) (2)の化合物1.8 mgを用いて、参考例11に準じて反応を行った後、実施例133の(2)に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩とし

て白色固体5 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.06-1.20 (1H, m), 1.24 (6H, s x 2), 2.25-2.44 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.21-3.36 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.26-8.29 (2H, m), 8.78 (2H, br), 10.2 (1H, s), 10.9 (1H, br).

mass: 394 (M+1)⁺.

【0798】実施例135-136

実施例135及び実施例136の化合物は、実施例134に準じて製造した。

実施例135

mass: 420 (M+1)⁺.

【0799】実施例136

mass: 434 (M+1)⁺.

【0800】実施例137

(1) 参考例8の化合物及びサリチルアルデヒドのtert-ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例84の(2)に準じて目的化合物を得た。

【0801】(2) (1)の化合物を用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物である白色固体3 mgを得た。

mass: 696 (M+1)⁺.

【0802】実施例138

(1) 実施例137の(1)の化合物を用いて参考例7に準じて反応を行い、目的物を得た。

【0803】(2) (1)の化合物を用いて実施例133の(2)に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として白色固体4 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.06-1.24 (1H, m), 2.25-2.48 (2H, m), 2.49-2.63 (1H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.45-3.79 (1H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 6.83-7.01 (3H, m), 7.22-7.38 (3H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.25-8.29 (2H, m), 8.90 (2H, br), 10.1 (1H, br), 10.2 (1H, br), 11.0 (1H, br).

mass: 458 (M+1)⁺.

【0804】実施例139

(1) 実施例137の(1)の化合物2.9 mg、ジtert-ブチルジカーボネート((Boc)₂O) 1.6

(152) 02-220338 (P2002-220338A)

mg、トリエチルアミン15μl及びクロロホルム0.2mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し目的物3.2mgを得た。

【0805】(2) (1)の化合物3.5mgを用いて参考例7に準じて目的物2.4mgを得た。

【0806】(3) (2)の化合物2.4mg、1-ブタノール5μlを用いて、実施例134の(2)に準じて目的物3mgを得た。

【0807】(4) (3)の化合物8mgを用いて実施例133の(2)に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として白色固体3mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 91 (3H, t, J=7. 5Hz), 1. 06-1. 24 (1H, m), 1. 43 (2H, tt, J=6. 6, 7. 5Hz), 1. 73 (2H, tt, J=6. 6, 6. 6Hz), 2. 25-2. 59 (3H, m), 2. 98-3. 05 (2H, m), 3. 14-3. 24 (2H, m), 3. 27-3. 35 (1H, m), 3. 43-3. 65 (1H, m), 4. 03 (2H, t, J=6. 6Hz), 4. 15 (2H, br, J=5. 4Hz), 4. 79-4. 86 (1H, m), 6. 97-7. 10 (3H, m), 7. 27-7. 49 (5H, m), 8. 25-8. 29 (2H, m), 9. 01 (1H, br), 10. 1 (1H, br), 10. 9 (1H, br).

mass: 514 (M+1)⁺.

【0808】実施例140

(1) 参考例8の化合物3.0mg及びo-アニスアルデヒド9μlを用い、実施例84の(2)に準じてモノアルキル体(A)1.6mg及びジアルキル体(B)1.1mgを得た。

【0809】(2) (1)-Aの化合物1.6mgを用いて実施例133の(2)に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として淡黄色固体1.2mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 05-1. 12 (1H, m), 2. 26-2. 61 (3H, m), 2. 99-3. 05 (2H, m), 3. 14-3. 21 (2H, m), 3. 22-3. 35 (1H, m), 3. 49-3. 84 (1H, m), 3. 85 (3H, s), 4. 13-4. 17 (2H, m), 4. 81-4. 86 (1H, m), 6. 98-7. 03 (2H, m), 7. 10 (1H, d, J=4. 8Hz), 7. 27-7. 34 (2H, m), 7. 40-7. 49 (3H, m), 8. 26-8. 29 (2H, m), 9. 01 (2H, br), 10. 3 (1H, br), 10. 9 (1H, br).

mass: 472 (M+1)⁺.

【0810】実施例141

実施例140の(1)-Bの化合物7mgを用いて実施例133の(2)に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として淡黄色固体4mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 03-1. 10 (1H, m), 2. 26-2. 81 (3H, m), 3. 16-3. 40 (4H, m), 3. 70 (3H, s), 3. 75 (3H, s), 3. 43-3. 99 (2H, m), 4. 29-4. 46 (4H, m), 4. 81-4. 86 (1H, m), 6. 90-7. 13 (5H, m), 7. 27-7. 35 (2H, m), 7. 42-7. 51 (5H, m), 8. 22-8. 28 (2H, m), 8. 93 (1H, br), 10. 3 (1H, br), 10. 8 (1H, br).

mass: 592 (M+1)⁺.

【0811】実施例142

(1) 実施例164の(3)の化合物3.0mgをアセトニトリル-塩化メチレン(3:1)0.4mlに溶解し、反応容器内を窒素置換した後、(Boc)₂O 0.12ml、ニトロエタン2.5μl及び4-ジメチルアミノピリジン4mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(30:1))で精製し、付加体3.2mgを得た。このものについてHPLCでジアステレオマーを分割し、Rt=9.64分(CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業(株)、0.46φ×25cm)、ヘキサン-エタノール(20:80)、1.0ml/min)の分画(A)1.2mg及びRt=14.58分の分画(B)1.3mgを得た。

【0812】(2) (1)-A及び(1)-Bの化合物についてそれぞれ実施例133の(2)に準じて、

(1)-Aから実施例142の化合物として淡黄色粉末を、(1)-Bから実施例143の化合物として淡黄色粉末を得た。

mass: 392 (M+1)⁺.

【0813】実施例143

実施例142の化合物のジアステレオマーとして、実施例143の化合物を得た。

mass: 392 (M+1)⁺.

【0814】実施例144-147

実施例144ないし実施例147は、実施例142に準じて製造した。

実施例144

¹H-NMR (CDCl₃)

1. 18 (3H, t, J=7. 5Hz), 1. 16-1. 44 (1H, m), 2. 40 (2H, q, J=7. 5Hz), 2. 36-2. 44 (2H, m), 2. 57-2. 65 (1H, m), 2. 87 (1H, dd, J=7. 2, 1. 7Hz), 3. 42-3. 53 (2H,

(153) 02-220338 (P2002-220338A)

m), 3.73-3.82 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J=5.7, 11Hz), 5.54 (1H, dd, J=7.2, 11Hz), 6.97 (1H, d, J=9.0Hz), 6.98 (1H, br), 7.56-7.57 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=5.1Hz), 8.37 (1H, d, J=7.2Hz), 9.05 (1H, br), 11.9 (1H, br).
mass: 406 (M+1)⁺.

【0815】実施例145
mass: 406 (M+1)⁺.

【0816】実施例146
mass: 406 (M+1)⁺.

【0817】実施例147
mass: 406 (M+1)⁺.

【0818】実施例148-151

実施例148ないし実施例151はジアステレオマーの混合物であり、実施例142に準じて製造した。

実施例148

mass: 420 (M+1)⁺.

【0819】実施例149
mass: 420 (M+1)⁺.

【0820】実施例150
mass: 448 (M+1)⁺.

【0821】実施例151
mass: 448 (M+1)⁺.

【0822】実施例152-155

実施例152ないし155は単一のジアステレオマーであり、実施例156に準じて製造した。

実施例152

mass: 434 (M+1)⁺.

【0823】実施例153
mass: 434 (M+1)⁺.

【0824】実施例154
mass: 434 (M+1)⁺.

【0825】実施例155
mass: 434 (M+1)⁺.

【0826】実施例156

(1) 実施例164の(3)の化合物30mg、1-ピロリンN-オキシド59mg及びクロロホルム2mlの混合物を80°Cで23時間攪拌した。反応液を室温に戻してクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し、淡黄色油状物24mgを得た。

【0827】(2) (1)の化合物6mgを用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物5mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.22-1.35 (1H, m), 1.58-1.86

(3H, m), 1.99-2.17 (2H, m), 2.35-2.62 (4H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.33-3.49 (2H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 4.79 (1H, dd, J=5.7, 11Hz), 5.08 (1H, t, J=7.2Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.47 (1H, t, J=7.5Hz), 7.54 (1H, d, J=6.3Hz), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=5.1Hz), 8.32 (1H, d, J=6.6Hz), 11.9 (1H, s).
mass: 420 (M+1)⁺.

【0828】実施例157

実施例164の(3)の化合物の光学異性体を用い、実施例156に準じて製造した。

mass: 420 (M+1)⁺.

【0829】実施例158

(1) 実施例164の(3)の化合物30mg及び2-(2-ニトロエトキシ)テトラヒドロピラン53μlを用い、実施例142に準じて目的物39mgを得た。

【0830】(2) (1)の化合物7mgを用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物である淡黄色固体4mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.22-1.39 (1H, m), 2.35-2.62 (3H, m), 3.04 (1H, dd, J=6.9, 17Hz), 3.42-3.82 (3H, m), 4.47 (1H, d, J=14Hz), 4.54 (1H, d, J=14Hz), 4.79 (1H, dd, J=5.7, 10Hz), 5.66-5.73 (1H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.22-7.26 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, d, J=7.5Hz), 8.19 (1H, d, J=5.4Hz), 8.25-8.30 (1H, m), 9.16 (1H, br), 11.9 (1H, s).
mass: 408 (M+1)⁺.

【0831】実施例159

実施例164の(3)の化合物の光学異性体を用い、実施例158に準じて製造した。

mass: 408 (M+1)⁺.

【0832】実施例160

実施例160の化合物はジアステレオマーの混合物であり、実施例156に準じて製造した。

mass: 478 (M+1)⁺.

【0833】実施例161

実施例161の化合物はジアステレオマーの混合物であり、実施例157に準じて製造した。

mass: 478 (M+1)⁺.

【0834】実施例162

実施例164の(2)-Bの化合物を用い、実施例16

(154) 02-220338 (P2002-220338A)

4の(3)から(5)に準じて反応を行い実施例162の化合物として淡黄色不定形物質7mg及び実施例163の化合物として淡黄色不定形物質9mgを得た。

mass: 468 (M+1)⁺.

【0835】実施例163

実施例162の化合物のジアステレオマーとして、実施例163の化合物を得た。

mass: 468 (M+1)⁺.

【0836】実施例164

(1) 参考例6の化合物3.08gをHPLCで光学分割を行い、Rt = 14.54分 (CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業(株)、0.46φ×25cm)、ヘキサン-1ソブロバノール(60:40)、0.4ml/min) の分画(A) 1.37g及びRt = 25.58分の分画(B) 1.21gを得た。

【0837】(2) (1)-A 15.6g及び(1)-B 15.9gについて、それぞれ参考例7に準じて反応を行い、(2)-Aとして無色不定形物質11.0g及び(2)-Bとして無色不定形物質10.9gを得た。

【0838】(3) (2)-Aの化合物7.27mgを用い、実施例299の(1)に準じて無色不定形物質6.06mgを得た。

【0839】(4) (3)の化合物6.06mgを用い、実施例300の(1)に準じて目的物7.12mgを得た。このものについてHPLCを用いてジアステレオマーを分割し、Rt = 22.58分 (CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業(株)、0.46φ×25cm)、エタノール、0.5ml/min) の分画(A) 3.60mg及びRt = 38.84分の分画(B) 3.29mgを得た。

【0840】(5) (4)-A及び(4)-Bについて実施例133の(2)に準じて反応を行い、(4)-Aから実施例164の化合物として淡黄色不定形物質2.91mgを、(4)-Bから実施例165の化合物として淡黄色不定形物質2.35mgを得た。

mass: 468 (M+1)⁺.

【0841】実施例165

実施例164の化合物のジアステレオマーとして、実施例165の化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.24-1.31 (1H, m), 1.82-1.99 (1H, m), 2.30-2.45 (3H, m), 2.58-2.74 (3H, m), 2.82 (1H, dt, J=5.4, 9Hz), 2.90 (1H, t, J=8.7Hz), 3.29-3.34 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.62-3.81 (3H, m), 6.79 (1H, dd, J=6, 11Hz), 6.80 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=5.1Hz), 7.23-7.36 (5H, m), 7.45

(1H, t, J=7.2Hz), 7.53 (1H, d, J=7.5Hz), 8.09 (1H, d, J=5.4Hz), 8.25 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=9Hz), 12.0 (1H, s).

mass: 468 (M+1)⁺.

【0842】実施例166-169

実施例166ないし169は、実施例183に準じて製造した。

実施例166

mass: 392 (M+1)⁺.

【0843】実施例167

mass: 392 (M+1)⁺.

【0844】実施例168

mass: 392 (M+1)⁺.

【0845】実施例169

mass: 392 (M+1)⁺.

【0846】実施例170

実施例162の化合物を用い、実施例171に準じて製造した。

mass: 478 (M+1)⁺.

【0847】実施例171

実施例164の化合物を2.91mg、(Boc)₂O 2.86ml、20%水酸化パラジウム-炭素触媒150mg、酢酸エチル30ml及びメタノール5mlの混合物を水素気流下で60°C、15.5時間攪拌した。反応液をセライトで済過し、汎液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:5))で精製し、表題化合物として無色不定形物質1.83mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.22-1.44 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.96-2.04 (1H, m), 2.27-2.47 (3H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.57-3.89 (3H, m), 4.79 (1H, dd, J=5.7, 11Hz), 6.81 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=5.4Hz), 7.46-7.57 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=5.1Hz), 8.34 (1H, d, J=6.9Hz), 8.76 (0.5H, br), 8.88 (0.5H, br), 12.0 (1H, br).

mass: 478 (M+1)⁺.

【0848】実施例172

実施例165の化合物を用い、実施例171に準じて製造した。

mass: 478 (M+1)⁺.

【0849】実施例173

実施例163の化合物を用い、実施例171に準じて製

(155) 02-220338 (P2002-220338A)

造した。mass: 478 (M+1)⁺.

【0850】実施例174

実施例170の化合物を25mg及び4N塩酸-ジオキサン6mlの混合物を室温で15分攪拌した。反応液を濃縮後、乾燥し、表題化合物として白色固体17mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 07-1. 14 (1H, m), 1. 89-1. 97 (1H, m), 2. 25-2. 41 (3H, m), 2. 42-2. 58 (1H, m), 3. 04-3. 79 (7H, m), 4. 80-4. 86 (1H, m), 7. 09-7. 11 (1H, m), 7. 31-7. 34 (2H, m), 7. 47 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 26-8. 29 (2H, m), 9. 16 (2H, br), 10. 1 (1H, s), 10. 9 (1H, br). mass: 378 (M+1)⁺.

【0851】実施例175

実施例173の化合物を用い、実施例174に準じて製造した。mass: 378 (M+1)⁺.

【0852】実施例176

実施例171の化合物を用い、実施例174に準じて製造した。mass: 378 (M+1)⁺.

【0853】実施例177

実施例172の化合物を用い、実施例174に準じて製造した。mass: 378 (M+1)⁺.

【0854】実施例178

実施例174の化合物のラセミ体の塩酸塩を5mg及びtert-ブチル N-(2-オキソエチル)カーバメート8mgを用い、実施例84の(2)に準じて表題化合物5mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1. 22-1. 42 (1H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 82-1. 89 (1H, m), 2. 29-2. 49 (3H, m), 2. 51-2. 80 (4H, m), 2. 81-2. 98 (2H, m), 3. 22-3. 34 (3H, m), 3. 41-3. 49 (1H, m), 3. 71-3. 81 (1H, m), 4. 79 (1H, dd, J=5. 4, 11Hz), 5. 04 (1H, br), 6. 82 (1H, s), 6. 93 (1H, d, J=5. 7Hz), 7. 46 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 2Hz), 8. 10 (1H, d, J=5. 4Hz), 8. 30 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 48 (1H, br), 12. 0 (1H, br). mass: 521 (M+1)⁺.

【0855】実施例179-182

実施例179ないし実施例182の化合物は、実施例183に準じて製造した。

実施例179

mass: 460 (M+1)⁺.

【0856】実施例180

mass: 460 (M+1)⁺.

【0857】実施例181

mass: 460 (M+1)⁺.

【0858】実施例182

mass: 460 (M+1)⁺.

【0859】実施例183

実施例177の化合物7mg及びブチルアルデヒド7μlを用い、実施例178に準じて表題化合物である淡黄色油状物7mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

0. 93 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 25-1. 43 (3H, m), 1. 52 (2H, quinte t, J=7. 8Hz), 1. 71-1. 91 (1H, m), 2. 32-2. 66 (8H, m), 2. 75 (1H, t, J=7. 2Hz), 2. 96 (1H, t, J=8. 7Hz), 3. 30-3. 35 (1H, m), 3. 42-3. 48 (1H, m), 3. 72-3. 82 (1H, m), 4. 79 (1H, dd, J=5. 4, 11Hz), 6. 80 (1H, br), 6. 96 (1H, d, J=5. 7Hz), 7. 47 (1H, t, J=7. 5Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 5Hz), 8. 10 (1H, d, J=5. 7Hz), 8. 34 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 38 (1H, br), 12. 0 (1H, br). mass: 434 (M+1)⁺.

【0860】実施例184-190

実施例184ないし実施例190の化合物は、実施例183に準じて製造した。

実施例184

mass: 434 (M+1)⁺.

【0861】実施例185

mass: 434 (M+1)⁺.

【0862】実施例186

mass: 434 (M+1)⁺.

【0863】実施例187

mass: 561 (M+1)⁺.

【0864】実施例188

mass: 561 (M+1)⁺.

【0865】実施例189

mass: 561 (M+1)⁺.

【0866】実施例190

mass: 561 (M+1)⁺.

【0867】実施例191

実施例187の化合物を用い、実施例193に準じて製造した。

mass: 461 (M+1)⁺.

【0868】実施例192

実施例188の化合物を用い、実施例193に準じて製造した。

(156) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 461 (M+1)⁺.

【0869】実施例193.

実施例189の化合物を6mg用い、実施例133の
(2)に準じて表題化合物の塩酸塩である黄色固体4m
gを得た。¹H-NMR (DMSO-d₆)1. 04-1. 11 (1H, m), 1. 65-2. 03
(3H, m), 2. 19-2. 59 (9H, m), 3.
13-3. 34 (3H, m), 3. 36-4. 03 (6
H, m), 4. 84 (1H, dd, J=5. 4, 10H
z), 7. 33 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 4
7 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 16-7. 55
(2H, m), 8. 26 (1H, d, J=7. 8H
z), 8. 31 (1H, d, J=5. 4Hz), 9. 5
2 (1H, br), 10. 3 (1H, brd, J=10
Hz), 10. 8 (1H, br), 11. 7 (1H, b
r).mass: 461 (M+1)⁺.

【0870】実施例194.

実施例190の化合物を用い、実施例193に準じて製
造した。mass: 461 (M+1)⁺.

【0871】実施例195-210.

実施例195ないし実施例210の化合物は、実施例1
83に準じて製造した。

実施例195.

mass: 488 (M+1)⁺.

【0872】実施例196.

mass: 488 (M+1)⁺.

【0873】実施例197.

mass: 488 (M+1)⁺.

【0874】実施例198.

mass: 488 (M+1)⁺.

【0875】実施例199.

mass: 504 (M+1)⁺.

【0876】実施例200.

mass: 504 (M+1)⁺.

【0877】実施例201.

mass: 504 (M+1)⁺.

【0878】実施例202.

mass: 504 (M+1)⁺.

【0879】実施例203.

mass: 494 (M+1)⁺.

【0880】実施例204.

mass: 494 (M+1)⁺.

【0881】実施例205.

mass: 494 (M+1)⁺.

【0882】実施例206.

mass: 494 (M+1)⁺.

【0883】実施例207.

mass: 551 (M+1)⁺.

【0884】実施例208.

mass: 551 (M+1)⁺.

【0885】実施例209.

mass: 551 (M+1)⁺.

【0886】実施例210.

mass: 551 (M+1)⁺.

【0887】実施例211-240.

実施例211ないし実施例240の化合物は、実施例1
78に準じて製造した。

実施例211.

mass: 434 (M+1)⁺.

【0888】実施例212.

mass: 448 (M+1)⁺.

【0889】実施例213.

mass: 482 (M+1)⁺.

【0890】実施例214.

mass: 462 (M+1)⁺.

【0891】実施例215.

mass: 420 (M+1)⁺.

【0892】実施例216.

mass: 518 (M+1)⁺.

【0893】実施例217.

mass: 518 (M+1)⁺.

【0894】実施例218.

mass: 448 (M+1)⁺.

【0895】実施例219.

mass: 446 (M+1)⁺.

【0896】実施例220.

mass: 474 (M+1)⁺.

【0897】実施例221.

mass: 420 (M+1)⁺.

【0898】実施例222.

mass: 462 (M+1)⁺.

【0899】実施例223.

mass: 507 (M+1)⁺.

【0900】実施例224.

mass: 512 (M+1)⁺.

【0901】実施例225.

mass: 512 (M+1)⁺.

【0902】実施例226.

mass: 484 (M+1)⁺.

【0903】実施例227.

mass: 458 (M+1)⁺.

【0904】実施例228.

mass: 504 (M+1)⁺.

【0905】実施例229.

mass: 450 (M+1)⁺.

【0906】実施例230.

mass: 432 (M+1)⁺.

【0907】実施例231.

(157) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 519 (M+1)⁺.

【0908】実施例232.

mass: 457 (M+1)⁺.

【0909】実施例233.

mass: 471 (M+1)⁺.

【0910】実施例234.

mass: 469 (M+1)⁺.

【0911】実施例235.

mass: 469 (M+1)⁺.

【0912】実施例236.

mass: 469 (M+1)⁺.

【0913】実施例237.

mass: 452 (M+1)⁺.

【0914】実施例238.

mass: 472 (M+1)⁺.

【0915】実施例239.

mass: 458 (M+1)⁺.

【0916】実施例240.

mass: 522 (M+1)⁺.

【0917】実施例241.

実施例178の化合物を4mgを用い、実施例133の(2)に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として4mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

1. 14-1. 28 (1H, m), 1. 51-1. 76 (1H, m), 2. 30-2. 48 (3H, m), 2. 62-2. 75 (2H, m), 3. 42-3. 76 (10H, m), 4. 95 (1H, dd, J=5. 7, 11Hz), 7. 55 (1H, br), 7. 57-7. 59 (3H, m), 8. 04-8. 07 (1H, m), 8. 30 (1H, d, J=6. 6Hz).

mass: 421 (M+1)⁺.

【0918】実施例242-247.

実施例242ないし実施例247の化合物は、実施例178に準じて製造した。

実施例242.

mass: 500 (M+1)⁺.

【0919】実施例243.

mass: 514 (M+1)⁺.

【0920】実施例244.

mass: 514 (M+1)⁺.

【0921】実施例245.

mass: 486 (M+1)⁺.

【0922】実施例246.

mass: 472 (M+1)⁺.

【0923】実施例247.

mass: 484 (M+1)⁺.

【0924】実施例248.

実施例249に準じて製造した。

mass: 496 (M+1)⁺.

【0925】実施例249.

実施例174の化合物のラセミ体の塩酸塩5mgをアセトニewater (2:1) (0.3m1)に溶解し、酢酸ナトリウム4mgを加えて0°Cに冷却し、塩化2, 6-ジクロロベンゾイル2μlを加えて4時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (20:1))で精製し、表題化合物として白色固体5mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)1. 21-1. 36 (1H, m), 2. 06-2. 18 (1H, m), 2. 33-2. 64 (4H, m), 3. 24-4. 03 (6H, m), 4. 21-4. 27 (1H, m), 4. 74-4. 83 (1H, m), 6. 74 (0. 5H, s), 6. 82 (0. 5H, s), 6. 88 (0. 5H, d, J=5. 7Hz), 6. 94 (0. 5H, d, J=5. 7Hz), 7. 23-7. 38 (3H, m), 7. 45-7. 77 (2H, m), 8. 16 (1H, dd, J=5. 4, 12Hz), 8. 31 (1H, t, J=8. 4Hz), 8. 53 (1H, s), 11. 8 (0. 5H, s), 11. 9 (0. 5H, s). mass: 550 (M+1)⁺.

【0926】実施例250-253.

実施例250ないし実施例253の化合物は、実施例249に準じて製造した。

実施例250.

mass: 488 (M+1)⁺.

【0927】実施例251.

mass: 483 (M+1)⁺.

【0928】実施例252.

mass: 483 (M+1)⁺.

【0929】実施例253.

mass: 483 (M+1)⁺.

【0930】実施例254.

(1) 実施例264の(1)の化合物3. 8g及びエノールトリフラート (1-ベンジル-4-ビペリドン、リチウムジイソプロピルアミド、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド及びテトラヒドロフランから通常の方法に従って調整した) 2. 8gを用いて実施例264の(3)の方法に準じて褐色油状物1. 9gを得た。

【0931】(2) (1)の化合物1. 9gを用いて実施例80(2)、(3)の方法に準じて、白色固体230mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 28 (1H, m), 2. 20-2. 80 (7H, m), 3. 22 (1H, d, J=2. 6Hz), 3. 45 (1H, m), 3. 67 (2H, s), 3. 78 (1H, m), 4. 79 (1H, dd, J=5. 6, 11H

(158) 02-220338 (P2002-220338A)

z), 6.36 (1H, br), 6.88 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.50 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.35 (1H, d, J=7.9Hz), 8.86 (1H, s), 12.0 (1H, br).
mass: 480 (M+1)⁺.

【0932】実施例255.

実施例254の化合物160mgを用いて参考例3に準じて反応を行い、白色固体52mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
1.32 (1H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.03 (2H, m), 2.25-2.80 (4H, m) 3.08 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.81 (1H, m), 4.82 (1H, dd, J=5.6, 11Hz), 6.72 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.49 (1H, t, J=7.9Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=5.2Hz), 8.40 (1H, d, J=7.9Hz), 12.0 (1H, br).
mass: 482 (M+1)⁺.

【0933】実施例256.

1-ベンジル-3-ビペリドンを用いて実施例254に準じて反応を行い、白色固体52mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
1.30 (1H, m), 2.20-2.80 (7H, m), 3.35 (1H, d, J=2.0Hz), 3.48 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.76 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J=5.7, 11Hz), 6.44 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=7.9Hz), 7.53 (1H, d, J=7.9Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.35 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H, s), 12.0 (1H, br).
mass: 480 (M+1)⁺.

【0934】実施例257.

実施例256の化合物を30mg用いて参考例3に準じて反応を行い、白色固体12mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
1.20-1.40 (1H, m), 1.60-2.20 (5H, m), 2.20-2.70 (3H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.45 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.75 (1H, m), 4.78 (1H, dd, J=5.6, 11Hz), 6.71 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.40 (5H, m), 7.47 (1

H, t, J=7.5Hz), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 8.08 (1H, d, J=5.2Hz), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=5.2Hz), 12.0 (1H, br).
mass: 482 (M+1)⁺.

【0935】実施例258.

実施例256の化合物を180mg用いて実施例260に準じて、黄色固体17mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
1.25 (1H, m), 2.20-2.70 (5H, m), 3.01 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.75 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J=5.6, 11Hz), 6.48 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=5.2Hz), 7.46 (1H, t, J=7.9Hz), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=7.9Hz), 8.30 (1H, d, J=7.9Hz), 12.0 (1H, br).
mass: 390 (M+1)⁺.

【0936】実施例259.

実施例258の化合物を20mg用いて実施例261に準じて白色固体5mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
1.25 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.30-2.80 (5H, m), 3.40-3.90 (4H, m), 4.42 (2H, m), 4.81 (1H, dd, J=5.6, 11Hz), 6.50 (1H, m), 5.82 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=5.2Hz), 7.48 (1H, t, J=7.9Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9Hz), 8.20 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=7.9Hz), 11.9 (1H, br).
mass: 432 (M+1)⁺.

【0937】実施例260.

(1) 実施例254の化合物を280mg、クロロギ酸1-クロロエチルエステル100mg、トリエチルアミン71mg及びクロロホルム5mlの混合物を室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーデルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、295mgの固体を得た。

(2) (1)の化合物295mgをメタノール(5ml)に溶解し、3時間還流した。反応液を室温に戻して飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、汎過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL60D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(100:0~95:5))で精製し、淡黄色固体160mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(159) 02-220338 (P2002-220338A)

1. 28 (1H, m), 2. 40 (3H, m), 2. 62 (1H, m), 3. 12 (2H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 59 (2H, s), 3. 77 (1H, m), 4. 80 (1H, dd, J=5. 6, 11Hz), 6. 42 (1H, m), 6. 81 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=5. 3Hz), 7. 26 (1H, s), 7. 46 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 55 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 13 (1H, d, J=5. 3Hz), 8. 33 (1H, s,), 8. 35 (1H, d, J=7. 9Hz), 12. 0 (1H, br).

mass: 390 (M+1)⁺.

【0939】実施例261.

実施例260の化合物を30mg、塩化アセチル6. 6μl、トリエチルアミン13μl及びクロロホルム3mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過して、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製し、白色結晶5mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 25 (1H, m), 2. 22 (3H, s), 2. 20-2. 80 (5H, m), 3. 40-3. 95 (4H, m), 4. 35 (2H, m), 4. 82 (1H, dd, J=5. 6, 11Hz), 6. 40 (1H, m), 6. 80 (1H, s), 7. 03 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 49 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 57 (1H, t, J=7. 9Hz), 8. 20 (2H, m), 8. 33 (1H, d, J=7. 9Hz), 11. 9 (1H, br).

mass: 432 (M+1)⁺.

【0940】実施例262.

実施例260の化合物を20mg用いて実施例84の(2)に準じて白色固体3mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 05-2. 20 (14H, m), 2. 20-2. 90 (6H, m), 3. 22-3. 50 (3H, m), 3. 70-3. 82 (1H, m), 4. 78 (1H, dd, J=5. 8, 11Hz), 6. 37 (1H, m), 6. 77 (1H, s), 7. 01 (1H, d, J=5. 4Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 12 (1H, d, J=5. 4Hz), 8. 32 (1H, d, J=7. 8Hz), 12. 0 (1H, s).

mass: 472 (M+1)⁺.

【0941】実施例263.

実施例263の化合物は、実施例262に準じて製造した。

mass: 506 (M+1)⁺.

【0942】実施例264.

(1) 4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの塩酸塩3gをジオキサン140mlに加え、ヘキサブチルジチン8. 4g及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加えて、窒素気流下、12時間還流した。反応液を室温に戻し、10%フッ化カリウム水溶液を加えて30分攪拌後、エーテルで希釈して沪過した。沪液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーデルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(1:0~2:1))で精製し、無色油状物0. 9gを得た。

【0943】(2) (1)の化合物6. 3gを用いて実施例80(2)、(3)の方法に準じて、油状物2. 8gを得た。

【0944】(3) (2)の化合物60mg、3-ブロモピリジン47mg、2-ジシクロヘキシリホスフィノビフェニル21mg、塩化リチウム9mg、トリスジベンジリデンジパラジウム21mg及びテトラヒドロフラン2mlの混合物を1晩還流した。反応液に10%フッ化カリウム水溶液、クロロホルムを加え有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製し、白色結晶5mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 10-1. 20 (1H, m), 2. 33-2. 40 (1H, m), 2. 40-2. 78 (2H, m), 3. 28-3. 33 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 4. 84 (1H, m), 7. 31 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 43-7. 49 (1H, m), 7. 56 (1H, dd, J=4. 5, 7. 7Hz), 7. 61 (1H, s), 8. 10 (1H, dd, J=2. 3, 7. 7Hz), 8. 30 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 41 (1H, d, J=5. 5Hz), 8. 68 (1H, d, J=5. 5Hz), 8. 91 (1H, d, J=2. 3Hz), 10. 0 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

mass: 386 (M+1)⁺.

【0945】実施例265-277.

実施例265ないし実施例277の化合物は、実施例264に準じて製造した。

実施例265.

mass: 385 (M+1)⁺.

【0946】実施例266.

mass: 423 (M+1)⁺.

【0947】実施例267.

mass: 386 (M+1)⁺.

【0948】実施例268.

mass: 386 (M+1)⁺.

【0949】実施例269.

(160) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 392 (M+1)⁺.

【0950】実施例270.

mass: 391 (M+1)⁺.

【0951】実施例271.

mass: 465 (M+1)⁺.

【0952】実施例272.

mass: 435 (M+1)⁺.

【0953】実施例273.

mass: 435 (M+1)⁺.

【0954】実施例274.

mass: 391 (M+1)⁺.

【0955】実施例275.

mass: 389 (M+1)⁺.

【0956】実施例276.

mass: 407 (M+1)⁺.

【0957】実施例277.

mass: 445 (M+1)⁺.

【0958】実施例278.

実施例82の化合物を用いて実施例261に準じて反応を行い、白色固体9mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 89 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 15 (1H, m), 1. 57 (2H, q, J=7. 3Hz), 2. 15 (2H, q, J=7. 3Hz), 2. 20-2. 60 (3H, m), 3. 30 (1H, m), 3. 55 (1H, m), 4. 24 (1H, d, J=6. 0Hz), 4. 82 (1H, dd, J=5. 6, 11Hz), 6. 92 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 13 (1H, s), 7. 46 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 48 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 23 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 30 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 42 (1H, t, J=6. 0Hz), 9. 97 (1H, s), 11. 3 (1H, br).

mass: 408 (M+1)⁺.

【0959】実施例279.

実施例80の化合物30mg及び塩化ブタノイルをジメチルホルムアミドに溶解し、90°Cで30分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-テトラヒドロフラン(7:3))で精製し、白色結晶8mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 97 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 25 (1H, m), 1. 70 (2H, q, J=7. 3Hz), 2. 30-2. 60 (1H, m), 2. 40 (2H, q, J=7. 4Hz), 2. 30-2. 55 (2H, m), 2. 60 (1H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 79 (1H, m), 4. 80 (1H, dd, J=

5. 6, 11Hz), 5. 13 (2H, s), 6. 84 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J=5. 5Hz), 7. 49 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 55 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 19 (1H, d, J=5. 5Hz), 8. 31 (1H, d, J=7. 9Hz), 11. 9 (1H, br).

mass: 409 (M+1)⁺.

【0960】実施例280.

実施例280の化合物は、実施例279に準じて製造した。

mass: 449 (M+1)⁺.

【0961】実施例281.

実施例281の化合物は、実施例278に準じて製造した。

mass: 448 (M+1)⁺.

【0962】実施例282.

1) 2-アミノピリジン-4-カルボン酸1g、塩化チオニル2. 8mL及びメタノール36mLの混合物を1晩還流した。反応液を濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、目的物1. 05gを得た。

【0963】(2) 参考例3の化合物1. 8g、トリクロロ酢酸無水物0. 35mL、トリエチルアミン0. 2mL、塩化メチレン5mL及びテトラヒドロフラン10mLの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-テトラヒドロフラン(9:1~8:2))で精製し、褐色無定形物質2. 92gを得た。得られた化合物1. 77g、

(1)の化合物1. 05g、DBU 1mL及びジメチルスルホキシド8mLの混合物を100°Cで3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(97:3))で精製し、目的物1. 21gを得た。

【0964】(3) (2)の化合物300mg、1N水酸化ナトリウム水溶液10mL及びメタノール3mLの混合物を90°Cで1時間攪拌した。反応液を1N塩酸でpH4にした後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチルで洗浄し、白色固体80mgを得た。

【0965】(4) (3)の化合物18mgを用いて

(161) 02-220338 (P2002-220338A)

実施例409の(1)に準じて、表題化合物である白色固体5mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 92 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 13 (1H, m), 1. 32 (1H, m), 1. 53 (2H, m), 2. 20-2. 70 (3H, m), 3. 20-3. 70 (4H, m), 4. 85 (1H, dd, J=5. 6, 11Hz), 7. 32 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 38 (1H, d, J=5. 2Hz), 7. 49 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 75 (1H, s), 8. 30 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 43 (1H, d, J=5. 2Hz), 8. 70 (1H, t, J=6. 7Hz), 10. 1 (1H, s), 10. 8 (1H, br).

mass: 408 (M+1)⁺.

【0966】実施例283-286.

実施例283ないし実施例286の化合物は、実施例282に準じて製造した。

実施例283.

mass: 434 (M+1)⁺.

【0967】実施例284.

mass: 443 (M+1)⁺.

【0968】実施例285.

mass: 443 (M+1)⁺.

【0969】実施例286.

mass: 443 (M+1)⁺.

【0970】実施例287.

(1) イソキノリン-3-カルボン酸90mgを用いて参考例1に準じて黄色固体14mgを得た。

【0971】(2) (1)の化合物14mgを用いて実施例79に準じて表題化合物である白色固体13mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 10-1. 20 (1H, m), 2. 25-2. 50 (2H, m), 2. 58-2. 70 (1H, m), 3. 20-3. 40 (1H, m), 3. 48-3. 62 (1H, m), 4. 83 (1H, dd, J=5. 6, 10Hz), 7. 33 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 49 (2H, m), 7. 70 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 87 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 02 (1H, s), 8. 07 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 31 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 18 (1H, s), 9. 70 (1H, br), 9. 90 (1H, s).

mass: 359 (M+1)⁺.

【0972】実施例288.

(1) イソキノリン-3-カルボン酸300mg、酸化白金30mg、4N塩酸-ジオキサン5ml及びメタノール5mlを混合し、容器内を水素置換して室温で6時間攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮

して粗生成物32mgを得た。

【0973】(2) (1)の化合物130mgを用いて実施例287に準じて表題化合物である白色固体23mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 00-1. 20 (1H, m), 1. 60-1. 80 (4H, m), 2. 20-2. 70 (7H, m), 3. 20-3. 35 (1H, m), 3. 45-3. 60 (1H, m), 4. 77 (1H, dd, J=5. 5, 10Hz), 6. 95 (1H, s), 7. 28 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 43 (1H, t, J=7. 9Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 29 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 71 (1H, s), 11. 2 (1H, br).

mass: 363 (M+1)⁺.

【0974】実施例289.

(1) 4-ピリジンカルボキシアルデヒドのジメチルアセタール15gのテトラヒドロフラン(300ml)溶液を-78°Cに冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1. 6M)73mlを加えて-78°Cから0°Cに昇温した。3-ブロモブタノールのtert-ブチルジメチルシリルエーテル25gを加えて0°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーグルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(2:1))で精製し、油状物17gを得た。

【0975】(2) (1)の化合物7gを用いて参考例7に準じて油状物3. 9gを得た。

【0976】(3) (2)の化合物3gを用いて参考例8に準じて褐色油状物7gを得た。

【0977】(4) (3)の化合物7g、トリフェニルホスフィン5. 8gを水-テトラヒドロフラン(1:10)に加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL600D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、褐色油状物2. 1gを得た。

【0978】(5) (4)の化合物2. 1gのクロロホルム(10ml)溶液にギ酸5mlを加え80°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノール(10ml)に溶解したところへ水素化ホウ素ナトリウム7. 4gを加え室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL600D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、0. 57gを得た。

【0979】(6) (5)の化合物0. 57g、塩化

(162) 02-220338 (P2002-220338A)

p-ニトロベンゼンスルホニル1.7g、ジメチルアミノビリジン0.71g及びクロロホルム5mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL600D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製し、表題化合物である黄色固体3mgを得た。

【0980】(7) (6)の化合物0.73g、二酸化マンガン50mg、30%過酸化水素水5ml及びクロロホルム20mlの混合物を室温で6時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、目的物0.73gを得た。

【0981】(8) (7)の化合物0.78g、トリエチルアミン0.71ml、トリメチルシリルシアニド0.66ml及びアセトニトリル-クロロホルムの混合物を80°Cで3時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、結晶0.71gを得た。

【0982】(9) (8)の化合物を用いて参考例4、5に準じて目的物75mgを得た。

【0983】(10) (9)の化合物75mgを用いて参考例11に準じて表題化合物である淡黄色固体を18mg、及び実施例292の化合物である黄色固体1.4mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)
1.25(1H, m), 1.60-2.00(3H, m), 2.20-2.60(4H, m), 2.64(1H, m), 3.15(2H, m), 3.45(1H, m), 3.78(1H, m), 4.18(1H, t, J=7.2Hz), 4.80(1H, dd, J=5.6, 11Hz), 6.98(1H, s), 6.99(1H, d, J=5.6Hz), 7.46(1H, t, J=7.9Hz), 4.55(1H, d, J=7.9Hz), 8.11(1H, d, J=5.6Hz), 8.39(1H, d, J=7.9Hz), 8.40(1H, s), 12.0(1H, br).
mass: 378 (M+1)⁺.

【0984】実施例290。

実施例289の化合物7mgをメタノール2mlに溶解し、ホルマリン50μlを加えて室温で4時間攪拌した。反応液にメタノール3mlを加え、水素化ホウ素ナトリウム100mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて過剰の試薬を分解した後、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食

塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL600D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製し、表題化合物である黄色固体3mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)
1.25(1H, m), 1.55-2.10(4H, m), 2.22(3H, s), 2.20-2.40(3H, m), 2.65(1H, m), 3.14(1H, m), 3.25(1H, m), 3.50(1H, m), 3.79(1H, m), 4.82(1H, dd, J=5.6, 11Hz), 6.89(1H, s), 7.03(1H, d, J=5.6Hz), 7.49(1H, t, J=7.9Hz), 7.56(1H, d, J=7.9Hz), 8.05(1H, s), 8.15(1H, d, J=5.6Hz), 8.35(1H, d, J=7.9Hz), 12.0(1H, br).
mass: 392 (M+1)⁺.

【0985】実施例291

実施例289の化合物を7mg、無水酢酸6mg、ジメチルアミノビリジン5mg及びクロロホルム2mlの混合物を室温で1晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC(Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(7:3))で精製し、表題化合物の固体3mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)
1.25(1H, m), 1.80-2.10(3H, m), 2.11(3H, s), 2.20-2.70(4H, m), 3.30-3.80(4H, m), 4.60-5.20(2H, m), 6.60-6.90(1H, m), 7.40-7.60(2H, m), 8.00-8.40(2H, m), 9.10(1H, br), 11.9(1H, br).

【0986】実施例292

実施例292の化合物は、実施例289の化合物を製造する最終工程において得られた。

¹H-NMR(DMSO-d₆)
1.20-1.60(3H, m), 2.10(2H, m), 2.40(2H, m), 2.60(1H, m), 2.90(2H, m), 3.45(1H, m), 3.78(1H, m), 4.80(1H, dd, J=5.6, 11Hz), 7.10-7.60(4H, m), 8.00-8.40(3H, m), 11.8(1H, br).
mass: 376 (M+1)⁺.

【0987】実施例293

(1) 実施例80の(3)の化合物9gを用いて参考例6に準じて褐色油状物8.5gを得た。

【0988】(2) (1)の化合物8.5gを用いて

(163) 02-220338 (P2002-220338A)

実施例80の(4)に準じて褐色不定形物質4.7gを得た。

【0989】(3) (2)の化合物250mgを用いて実施例84の(1)に準じて目的物210mgを得た。

【0990】(4) ジ- α -トルイルホスホノ酢酸エチルエステル38mgのテトラヒドロフラン(2m1)溶液を-78度に冷却し、(3)の化合物43mgのテトラヒドロフラン(1m1)溶液を加え-78°Cで2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に戻した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~97:3))次いでTLC(Merc k Art 5744、クロロホルム-テトラヒドロフラン(9:1))で精製し、無色油状物40mgを得た。

【0991】(5) (4)の化合物40mg、6N塩酸及びテトラヒドロフラン5m1の混合物を室温で15分攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮して表題化合物である無色固体を19mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.15(3H, t, J=7.1Hz), 1.09-1.15(1H, m), 2.30-3.38(2H, m), 2.48-2.56(1H, m), 3.20-3.31(1H, m), 3.51-3.55(1H, m), 4.11(2H, q, J=7.1Hz), 4.79-4.85(1H, m), 6.23(1H, d, J=13Hz), 7.04(2H, m), 7.30-7.32(2H, m), 7.46(1H, t, J=7.7Hz), 8.28-8.30(2H, m), 9.99(1H, s), 11.0(1H, br).
mass: 407 (M+1)⁺.

【0992】実施例294

(1) ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル22mgのテトラヒドロフラン(2m1)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム4mgを加えて30分攪拌した。実施例293の(3)の化合物43mgのテトラヒドロフラン(1m1)溶液を加えて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に戻し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~97:3))で精製して白色固体42mgを得た。

【0993】(2) (1)の化合物42mgを用いて実施例293の(5)に準じて表題化合物である白色固体21mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.00-1.20(1H, m), 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 2.20-2.40(2H, m), 2.40-2.60(1H, m), 3.20-3.40(1H, m), 3.45-3.60(1H, m), 4.23(1H, q, J=7.1Hz), 4.84(1H, m), 6.78(1H, d, J=16Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.40-7.50(3H, m), 7.57(1H, d, J=16Hz), 8.30(1H, d, J=7.9Hz), 8.36(1H, d, J=5.6Hz), 10.0(1H, s), 10.8(1H, br).
mass: 407 (M+1)⁺.

【0994】実施例295

実施例294の(1)の化合物50mgのクロロホルム(5m1)溶液に塩化亜鉛27mg及び水素化ホウ素ナトリウム7mgを加え、3時間還流した。実施例290と同様の後処理を行い、表題化合物である白色固体32mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.00-1.20(1H, m), 2.20-2.60(3H, m), 3.20-3.60(2H, m), 4.17(2H, m), 4.84(1H, dd, J=5.6, 11Hz), 5.04(1H, t, J=6.3Hz), 6.53(1H, d, J=16Hz), 6.66(1H, d, J=16Hz), 7.15(1H, d, J=5.3Hz), 7.22(1H, s), 7.31(1H, d, J=7.9Hz), 7.47(1H, t, J=7.9Hz), 8.24(1H, d, J=5.3Hz), 8.32(1H, d, J=7.9Hz), 9.94(1H, s), 11.3(1H, br).
mass: 365 (M+1)⁺.

【0995】実施例296

実施例294の(1)の化合物30mgのメタノール(10m1)溶液に塩化銅(I)10mg及び水素化ホウ素ナトリウム4mgを加え原料が消失するまで攪拌した。実施例290と同様の後処理を行い、表題化合物である白色固体13mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.05-1.25(1H, m), 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 2.20-2.60(3H, m), 2.64(2H, t, J=7.1Hz), 2.83(2H, t, J=7.1Hz), 3.20-3.40(1H, m), 3.45-3.60(1H, m), 4.04(2H, q, J=7.1Hz), 4.81(1H, m), 6.96(1H, d, J=5.3Hz), 7.11(1H, s), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(1H, d, J=7.9Hz), 8.19(1H, d, J=5.4Hz), 8.30(1H, d, J=7.9Hz), 9.90(1H, s), 12.3(1H, br).

(164) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 409 (M+1)⁺.

【0996】実施例297.

実施例293の化合物60mgをクロロホルム30mlに溶解し、水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン溶液(1.0M)を0.9ml加えて-30~-20°Cで30分攪拌した。実施例290と同様の後処理を行い、表題化合物である白色固体17mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 25 (1H, m), 2. 20-2. 70 (3H, m), 3. 30 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 4. 15-4. 40 (2H, m), 4. 81 (1H, dd, J=5. 6, 11Hz), 5. 00 (1H, m), 6. 00 (1H, m), 6. 38 (1H, m), 6. 89 (1H, d, J=5. 4Hz), 7. 12 (1H, s), 7. 31 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 45 (1H, t, J=7. 9Hz), 8. 28 (2H, m), 9. 90 (1H, s), 11. 1 (1H, br).

mass: 365 (M+1)⁺.

【0997】実施例298.

実施例294の化合物を40mg、2N水酸化ナトリウム水溶液5ml、テトラヒドロフラン2ml及びメタノール2mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えてpH3としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製した後、再結晶を行い、表題化合物の白色固体22mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 00-1. 20 (1H, m), 2. 20-2. 60 (3H, m), 3. 15 (1H, m), 3. 45-3. 60 (1H, m), 4. 82 (1H, m), 6. 68 (1H, d, J=16Hz), 7. 20-7. 60 (5H, m), 8. 28 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 35 (1H, d, J=5. 6Hz), 10. 2 (1H, s), 10. 9 (1H, br), 12. 8 (1H, br).

mass: 379 (M+1)⁺.

【0998】実施例299.

(1) 実施例7の化合物727mg、DBU1.496ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合物を0°Cに冷却し、塩化メタンスルホニル0.310mlのテトラヒドロフラン(2ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーデルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~0:1))で精製し、無色不定形物質606mgを得た。

【0999】(2) 実施例133の(2)に準じて表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 07-1. 14 (1H, m), 2. 29-2. 57 (3H, m), 3. 24-3. 88 (2H, m), 4. 79-4. 85 (1H, m), 5. 58 (1H, d, J=11Hz), 6. 08 (1H, d, J=18Hz), 6. 74 (1H, dd, J=11, 18Hz), 7. 22-7. 24 (1H, m), 7. 29-7. 34 (2H, m), 7. 47 (1H, t, J=7. 5Hz), 8. 22-8. 27 (2H, m), 10. 1 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

mass: 335 (M+1)⁺.

【1000】実施例300.

(1) 実施例294の(1)の化合物80mgの塩化メチレン(5ml)溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸274mg及びN-(メトキシメチル)-N-トリメチルシリルメチル)ベンジルアミン190mgを加え3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製した後、再結晶を行い、淡黄色油状物91mgを得た。

【1001】(2) (1)の化合物91mgを用いて実施例293の(5)に準じて表題化合物である白色固体50mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 24 (1H, m), 1. 24 (3H, t, H=7. 4Hz), 2. 20-2. 75 (3H, m), 2. 80 (1H, m), 2. 95 (1H, m), 3. 05 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 60-3. 90 (4H, m), 4. 18 (2H, q, J=7. 4Hz), 4. 78 (1H, dd, J=5. 6, 11Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 03 (1H, d, J=5. 6Hz), 7. 10-7. 45 (5H, m), 7. 50 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 55 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 13 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 37 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 82 (1H, s), 12. 0 (1H, br).

mass: 540 (M+1)⁺.

【1002】実施例301.

実施例301の化合物は、実施例293の(4)の化合物を用い、実施例300に準じて製造した。

mass: 540 (M+1)⁺.

【1003】実施例302.

実施例300の化合物の30mgのテトラヒドロフラン(3ml)溶液を氷冷し、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液(2M)56μl及びメタノ

(165) 02-220338 (P2002-220338A)

ールのテトラヒドロフラン溶液 (1M) 0.22m1を加えて室温で30分攪拌した。実施例290と同様の後処理を行い、表題化合物（低極性分画）の白色固体1.2mg及び表題化合物のジアステレオマーである実施例303の化合物（高極性分画）の白色固体2.3mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.25 (1H, m), 2.20-2.60 (3H, m), 3.30-4.40 (12H, m), 4.78 (1H, m), 6.60-7.00 (2H, m), 7.20-7.80 (7H, m), 8.10-8.40 (2H, m), 11.8 (1H, br).

mass: 498 (M+1)⁺.

【1004】実施例303

実施例303の化合物は、実施例302のジアステレオマーとして得られた。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.25 (1H, m), 2.00-2.70 (3H, m), 2.80-4.40 (12H, m), 4.78 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=5.4Hz), 7.20-7.70 (7H, m), 8.10 (1H, d, J=5.4Hz), 8.28 (1H, d, J=7.9Hz), 11.8 (1H, br).

mass: 498 (M+1)⁺.

【1005】実施例304

実施例304の化合物は、実施例301の化合物を用い、実施例303に準じて製造した。

mass: 498 (M+1)⁺.

【1006】実施例305

(1) 実施例293の(4)の化合物50mg、イソブレン34mg及びトルエン3m1の混合物を封管中で120°Cで1晩反応させた。反応液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(9:1))で精製し、付加体52mgを得た。

【1007】(2) (1)の化合物について実施例293の(5)に準じて反応を行い、表題化合物である白色固体18mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 1.25 (1H, m), 1.68 (s), 1.72 (s), 1.68-1.72 (3H), 2.00-3.20 (9H, m), 3.42 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.98 (2H, q, J=7.3Hz), 4.80 (1H, dd, J=5.6, 11Hz), 5.49 (1H, m), 6.84 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=7.9Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=5.2Hz), 8.40 (1H, d, J=7.9Hz), 9.25 (1H,

s), 12.0 (1H, br).

mass: 475 (M+1)⁺.

【1008】実施例306

(1) 実施例3の化合物及び塩化4-ニトロベンゾイルを用いて実施例261に準じて黄色固体を得た。

【1009】(2) (1)の化合物22.1gをHPLC (CHIRALPAK AD、ヘキサン-エタノール(1:1~1:4))で光学分割して、Rt=22分の化合物(A)を11.2g及びRt=30分の化合物(B)10.1gを得た。

【1010】(3) (2)-Aの化合物10g、6N塩酸30m1及び酢酸30m1の混合物を80°Cで3日間攪拌した。反応液を室温に戻して、飽和重曹水で塩基性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を1N水酸化カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製した後、エタノールから再結晶を行い、白色固体3.1g(98%ee)を得た。

【1011】(4) (3)の化合物を用いて実施例80に準じて白色固体を得た。

【1012】(5) (4)の化合物を用いて実施例84に準じて表題化合物(実施例91の化合物の光学活性体)白色固体を得た。

mass: 429 (M+1)⁺.

【1013】実施例307

実施例306の(2)-Bの化合物を用いて実施例306の(3)から(5)に準じて表題化合物である白色固体を得た。

mass: 429 (M+1)⁺.

【1014】実施例308

実施例308の化合物は、実施例306に準じて製造した。

mass: 429 (M+1)⁺.

【1015】実施例309

実施例309の化合物は、実施例307に準じて製造した。

mass: 429 (M+1)⁺.

【1016】実施例310

実施例310の化合物は、実施例307に準じて製造した。

mass: 469 (M+1)⁺.

【1017】実施例311

実施例311の化合物は、実施例306に準じて製造した。

mass: 429 (M+1)⁺.

【1018】実施例312

実施例312の化合物は、実施例307に準じて製造した。

(166) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 429 (M+1)⁺.

【1019】実施例313

実施例91の化合物5 1 mgを用いて実施例290に準じて白色固体1 2 mgを得た。

mass: 429 (M+1)⁺.

【1020】実施例314

(1) シクロペンタノン5 0 4 mg、ピロリジン4 9 8 mg、モレキュラーシーブス4 A 2 g及びトルエン3 0 mlの混合物を室温で1晚攪拌した。反応液をセライト沪過して、沪液を濃縮した。残渣をクロロホルム2 0 mlに溶解したところへ、1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステルのクロロホルム(1 0 ml)溶液を加え、室温で30分、45°Cで6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(4:1~1:1))で精製し、黄色油状物7 3 4 mgを得た。

【1021】(2) (1)の化合物1 0 0 mgを用いて参考例5に準じて表題化合物である白色固体1 0 1 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 3 0 (1H, m), 2. 1 4 (2H, quintet, J=7. 5 Hz), 2. 4 0 (2H, m), 2. 6 2 (1H, m), 2. 9 2 (4H, t, J=7. 5 Hz), 3. 4 2 (1H, m), 3. 7 5 (1H, m), 4. 7 9 (1H, dd, J=5. 6, 11 Hz), 6. 6 8 (1H, s), 7. 4 8 (1H, t, J=7. 4 Hz), 7. 5 3 (1H, d, J=7. 4 Hz), 7. 6 6 (1H, s), 8. 0 3 (1H, s), 8. 3 3 (1H, d, J=7. 4 Hz), 12. 1 (1H, s).

mass: 349 (M+1)⁺.

【1022】実施例315-319

実施例315ないし実施例319の化合物は、実施例314に準じて製造した。

実施例315

mass: 377 (M+1)⁺.

【1023】実施例316

mass: 378 (M+1)⁺.

【1024】実施例317

mass: 454 (M+1)⁺.

【1025】実施例318

mass: 454 (M+1)⁺.

【1026】実施例319

mass: 450 (M+1)⁺.

【1027】実施例320

実施例319の化合物を1 0 0 mg、4 N塩酸-ジオキサン5 ml及びメタノール3 mlの混合物を室温30分攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加えた後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL 60D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタ

ノール(100:0~95:5)で精製し、白色固体7 2 mgを得た。

mass: 350 (M+1)⁺.

【1028】実施例321

実施例320の化合物を1 7 mg及びシクロペンタノン1 2 mgを用い、実施例84の(2)に準じて表題化合物を得た。

mass: 418 (M+1)⁺.

【1029】実施例322

実施例322の化合物は、実施例321に準じて製造した。

mass: 364 (M+1)⁺.

【1030】実施例323

(1) 実施例164の(2)-Aの化合物を用い、参考例8に準じて目的物を得た。

【1031】(2) (1)の化合物を用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 0 0-1. 2 3 (1H, m), 2. 2 0-2. 9 0 (7H, m), 3. 4 0-3. 6 1 (2H, m), 4. 8 1 (1H, m), 6. 9 0-7. 5 1 (4H, m), 8. 0 8-8. 3 7 (2H, m), 9. 9 5 (1H, brs), 11. 4 (1H, brs).

mass: 352 (M+1)⁺.

【1032】実施例324

実施例164の(2)-Bの化合物を用い、実施例323に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

mass: 352 (M+1)⁺.

【1033】実施例325

実施例164の(2)-Aの化合物を用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 0 0-1. 2 1 (1H, m), 2. 2 5-2. 7 9 (5H, m), 3. 2 1-3. 7 2 (4H, m), 4. 6 5-4. 9 0 (2H, m), 6. 9 0-7. 5 2 (4H, m), 8. 1 3-8. 3 8 (2H, m), 9. 8 5 (1H, s), 11. 4 (1H, brs).

mass: 353 (M+1)⁺.

【1034】実施例326

実施例164の(2)-Bの化合物を用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物を得た。

mass: 353 (M+1)⁺.

【1035】実施例327

(1) 実施例323の(1)の化合物を用い、実施例96の(1)に準じて目的物を得た。

【1036】(2) (1)の化合物を用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 0 1-1. 2 0 (1H, m), 2. 2 2-2. 7 8 (5H, m), 3. 0 8-3. 2 0 (2H, m), 3.

(167) 02-220338 (P2002-220338A)

3.2 (1H, m), 3.55 (1H, m), 4.81 (1H, m), 6.85-7.52 (4H, m), 7.92-8.40 (7H, m), 9.90 (1H, s), 11.2 (1H, brs).
mass: 538 (M+1)⁺.

【1037】実施例328

(1) 実施例164の(2)-Bの化合物を用い、実施例323の(1)に準じて目的物を得た。

【1038】(2) (1)の化合物を用い、実施例327に準じて表題化合物を得た。

mass: 538 (M+1)⁺.

【1039】実施例329

実施例327の(1)の化合物及び1-ブタノールを用い、実施例96の(2)及び(3)に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
0.89 (3H, t, J=7.8Hz), 1.01-1.17 (1H, m), 1.25-1.41 (2H, m), 1.52-1.64 (2H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=4.3Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.56 (1H, t, J=7.8Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.81 (2H, m), 10.3 (1H, s), 11.0 (1H, brs).
mass: 408 (M+1)⁺.

【1040】実施例330

(1) 実施例328の(1)の化合物を用い、実施例327の(1)に準じて目的物を得た。

【1041】(2) (1)の化合物を用い、実施例329に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

mass: 408 (M+1)⁺.

【1042】実施例331

参考例8の化合物及び(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,4-ジメタンスルホニルオキシブタンを用い、実施例334に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
1.05 (1H, m), 2.00-2.75 (5H, m), 3.05-4.95 (11H, m), 7.12-7.52 (4H, m), 8.21-8.80 (4H, m), 10.5-11.8 (4H, m).

【1043】実施例332

実施例331の化合物を15mg、塩化アセチル24μl、トリエチルアミン92μl及びジメチルホルムアミド0.5mlの混合物を室温で5分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5713、

クロロホルム-メタノール(19:1)で精製し、表題化合物である淡黄色固体11mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

1.10-1.30 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.90 (3H, s), 2.22 (1H, m), 2.40-2.92 (11H, m), 3.45 (1H, m), 3.65 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.87-7.00 (2H, m), 7.39-7.52 (2H, m), 8.14-8.30 (2H, m).

mass: 463 (M+1)⁺.

【1044】実施例333

実施例331の化合物20mgを用い、実施例96の(1)に準じて表題化合物である淡黄色固体16mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.12 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.20-2.75 (10H, m), 3.25-3.75 (4H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.87-7.50 (4H, m), 8.00-8.43 (6H, m).

【1045】実施例334

(1) 実施例323の(1)の化合物100mg、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,4-ジメタンスルホニルオキシブタン34mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン46mg及びジメチルホルムアミド1mlの混合物を80°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-200、クロロホルム-メタノール(1:0~4:1)にて精製し、エステルを90mg得た。

【1046】(2) (1)の化合物100mgを用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物の塩酸塩である白色固体50mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.05 (1H, m), 2.00-2.75 (5H, m), 3.05-4.95 (11H, m), 7.12-7.52 (4H, m), 8.21-8.80 (4H, m), 10.5-11.8 (4H, m).

mass: 421 (M+1)⁺.

【1047】実施例335

実施例164の(2)-Bを用い、参考例8に準じて合成した化合物に対し、実施例334に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩を得た。

mass: 421 (M+1)⁺.

【1048】実施例336

(1) 2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルピリジン2.26gのテトラヒド

(168) 02-220338 (P2002-220338A)

ロフラン(100m1)溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.5M)18.2m1を加え室温に上げた。反応液を-78℃に冷却し、n-ブチルアルデヒド1.48m1を加え徐々に室温に上げた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(1:0~1:1)にて精製し、白色固体1.37gを得た。

【1049】(2) (1)の化合物1.00gを用い、参考例8の(1)に準じて目的物700mgを得た。

【1050】(3) (2)の化合物700mg、トリフェニルホスフィン700mg、水2m1及びテトラヒドロフラン30m1の混合物を30分攪拌した。反応液を室温に戻し、トルエン及びメタノールを加えて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、クロロホルム-メタノール(1:0~4:1)にて精製し、目的物600mgを得た。

【1051】(4) (3)の化合物を用い、実施例96の(1)に準じて目的物を得た。

【1052】(5) (4)の化合物100mg及びエタノールを用い、実施例96の(2)に準じて目的物1.05mgを得た。

【1053】(6) (5)の化合物53mgを用い、実施例118の(2)に準じてウレア体40mgを得た。このものをHPLC(CHIRALPAK AD)で分割し、Rtの小さい順に化合物Aとして19mg、化合物Bとして19mgを得た。

【1054】(7) (6)-Aの化合物20mgを用い、実施例96の(3)に準じて表題化合物である無色油状物3.8mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)
0.70-1.42(11H, m), 2.10-2.82(8H, m), 3.05-3.81(2H, m), 4.37-4.88(1H, m), 6.90-6.97(1H, m), 7.10(1H, s), 7.28-7.51(2H, m), 8.15-8.37(2H, m), 9.88(1H, s), 11.8(1H, s).
mass: 422 (M+1)⁺.

【1055】実施例337
実施例336の(6)-Bの化合物を用い、実施例96の(3)に準じて表題化合物である無色油状物5.7mgを得た。

mass: 422 (M+1)⁺.

【1056】実施例338
(1) 参考例8の化合物及び2,4-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、実施例84の(2)に準じて目的物を得た。

【1057】(2) (1)の化合物及び1-プロパンスルホニルクロリドを用い、実施例96の(1)に準じて目的物を得た。

【1058】(3) (2)の化合物のトリフルオロ酢酸溶液を室温で15分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にエーテル-メタノールを加えて結晶化し、表題化合物を得た。

mass: 458 (M+1)⁺.

【1059】実施例339

実施例339の化合物は、実施例140に準じて製造した。

mass: 472 (M+1)⁺.

【1060】実施例340

実施例340の化合物は、実施例138に準じて製造した。

mass: 458 (M+1)⁺.

【1061】実施例341

(1) o-アニシジンを用い参考例10に準じて目的化合物を得た。

【1062】(2) (1)の化合物を用いて参考例11に準じて反応を行った後、粗生成物をメタノールに溶解して1N塩酸で処理した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残渣をエーテル-メタノールで固化して、表題化合物である白色固体を得た。

mass: 458 (M+1)⁺.

【1063】実施例342-360

実施例342ないし実施例360の化合物は、実施例341に準じて製造した。

実施例342

mass: 458 (M+1)⁺.

【1064】実施例343

mass: 419 (M+1)⁺.

【1065】実施例344

mass: 472 (M+1)⁺.

【1066】実施例345

mass: 485 (M+1)⁺.

【1067】実施例346

mass: 510 (M+1)⁺.

【1068】実施例347

mass: 435 (M+1)⁺.

【1069】実施例348

mass: 436 (M+1)⁺.

【1070】実施例349

mass: 479. (M+1)⁺.

【1071】実施例350

mass: 428 (M+1)⁺.

【1072】実施例351

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.07(1H, m), 2.25-2.35(2H, m), 2.58(1H, m), 2.93(2H, t, J

(169) 02-220338 (P2002-220338A)

=6. 9 Hz), 3. 29 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 3. 86 (2H, t, J=6. 9 Hz), 4. 82 (1H, dd, J=5. 6, 11 Hz), 6. 90 (1H, d, J=5. 5 Hz), 7. 08 (1H, s), 7. 32 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 46 (1H, t, J=7. 6 Hz), 7. 97 (2H, d, J=8. 9 Hz), 8. 17 (1H, s), 8. 21 (1H, d, J=5. 5 Hz), 8. 26 (1H, d, J=7. 6 Hz), 8. 35 (2H, d, J=8. 9 Hz), 10. 3 (1H, br), 11. 0 (1H, br), 13. 0 (1H, br).
mass: 620 (M+1) +.

【1073】実施例352
mass: 430 (M+1) +.

【1074】実施例353
mass: 429 (M+1) +.

【1075】実施例354
mass: 429 (M+1) +.

【1076】実施例355
mass: 429 (M+1) +.

【1077】実施例356
mass: 479 (M+1) +.

【1078】実施例357
mass: 430 (M+1) +.

【1079】実施例358
mass: 468 (M+1) +.

【1080】実施例359
mass: 479 (M+1) +.

【1081】実施例360
mass: 430 (M+1) +.

【1082】実施例361
(1) 6-アミノキノリンを用い、参考例10及び参考例11に準じて反応を行い、副生成物としてスルフィド体を得た。

【1083】(2) (1)の化合物6.4 mgを用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物である白色固体2.1 mgを得た。
mass: 445 (M+1) +.

【1084】実施例362
(1) 6-アミノキノリンを用い、参考例10及び参考例11に準じて反応を行い、副生成物として塩化物を得た。

【1085】(2) (1)の化合物2.6 mgを用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物である白色固体1.8 mgを得た。
mass: 371 (M+1) +.

【1086】実施例363-364

実施例363及び実施例364は、実施例341に準じて製造した。

実施例363

mass: 479 (M+1) +.

【1087】実施例364

mass: 418 (M+1) +.

【1088】実施例365

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒドのtert-ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例137の(1)に準じて目的物を得た。

【1089】(2) (1)の化合物を用い、実施例139に準じて表題化合物の塩酸塩である黄色粉末を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 07-1. 16 (1H, m), 2. 26-2. 61 (3H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 83 (3H, s), 3. 00-3. 17 (3H, m), 3. 25-3. 34 (1H, m), 3. 45-3. 56 (3H, m), 4. 11 (2H, t, J=4. 2 Hz), 4. 36 (2H, t, J=4. 3 Hz), 4. 82 (2H, d, J=6. 2, 12 Hz), 6. 97-7. 07 (3H, m), 7. 25-7. 54 (5H, m), 8. 23-8. 28 (2H, m), 9. 37 (2H, br), 10. 2 (1H, br), 10. 4 (1H, br), 10. 9 (1H, br).
mass: 529 (M+1) +.

【1090】実施例366-375

実施例366ないし実施例375の化合物は、実施例365に準じて製造した。

実施例366

mass: 549 (M+1) +.

【1091】実施例367

mass: 555 (M+1) +.

【1092】実施例368

mass: 569 (M+1) +.

【1093】実施例369

mass: 571 (M+1) +.

【1094】実施例370

mass: 549 (M+1) +.

【1095】実施例371

mass: 577 (M+1) +.

【1096】実施例372

mass: 549 (M+1) +.

【1097】実施例373

mass: 577 (M+1) +.

【1098】実施例374

mass: 583 (M+1) +.

【1099】実施例375

mass: 585 (M+1) +.

【1100】実施例376

(1) 2-ピリジンカルボキシアルデヒド5.10 mgのベンゼン(2.0 ml)溶液にトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルエステル1.70 gを加え、室温で2

(170) 02-220338 (P2002-220338A)

時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(4:1~3:1))で精製し、目的物を621mgを得た。

【1101】(2) (1)の化合物621mgを用い、実施例297に準じて目的物252mgを得た。

【1102】(3) (2)の化合物20mgを用い、実施例365に準じて表題化合物の塩酸塩である黄色固体24mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

1. 13 (1H, m), 2. 42 (2H, m), 2. 70 (1H, m), 3. 60-3. 82 (2H, m), 3. 37-3. 47 (3H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 20-4. 38 (3H, m), 4. 96 (2H, m), 6. 81-8. 72 (16H, m).

【1103】実施例377

(1) 3-ヒドロキシベンズアルデヒドのtert-ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例137の(1)に準じて目的物を得た。

【1104】(2) (1)の化合物を用い、実施例39に準じて表題化合物の塩酸塩である白色固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 04 (1H, m), 2. 23-2. 34 (2H, m), 2. 70 (1H, m), 3. 07-3. 20 (4H, m), 3. 28 (1H, m), 3. 51 (1H, m), 4. 16 (2H, m), 4. 84 (1H, dd, J=6. 4, 10Hz), 5. 39 (2H, s), 7. 08-7. 20 (2H, m), 7. 28-7. 39 (4H, m), 7. 43-7. 52 (2H, m), 7. 71 (1H, m), 7. 86 (1H, d, J=8. 6Hz), 8. 20-8. 28 (2H, m), 8. 77 (1H, m), 9. 64 (2H, br), 10. 7 (1H, br), 11. 1 (1H, br).
mass: 549 (M+1)⁺.

【1105】実施例378-387

実施例378ないし実施例387の化合物は、実施例377に準じて製造した。

実施例378

mass: 549 (M+1)⁺.

【1106】実施例379

mass: 549 (M+1)⁺.

【1107】実施例380

mass: 577 (M+1)⁺.

【1108】実施例381

mass: 577 (M+1)⁺.

【1109】実施例382

mass: 529 (M+1)⁺.

【1110】実施例383

mass: 585 (M+1)⁺.

【1111】実施例384

mass: 571 (M+1)⁺.

【1112】実施例385

mass: 555 (M+1)⁺.

【1113】実施例386

mass: 569 (M+1)⁺.

【1114】実施例387

mass: 583 (M+1)⁺.

【1115】実施例388

実施例376を19mgを用い、参考例3に準じて表題化合物14mgを得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

1. 12 (1H, m), 2. 24-2. 41 (3H, m), 2. 70 (1H, m), 3. 32-3. 41 (4H, m), 3. 55-3. 75 (2H, m), 4. 02-4. 32 (5H, m), 4. 92 (3H, m), 6. 88 (2H, m), 7. 22 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 40-7. 50 (3H, m), 7. 89 (1H, m), 8. 03 (2H, m), 8. 22 (1H, m), 8. 43 (1H, m), 8. 69 (1H, m).

【1116】実施例389

(1) 6-アミノニコチン酸1. 01g、水素化リチウムアルミニウム835mg及びテトラヒドロフランの混合物を23時間還流した。反応液を室温に戻し、水840μl、1N水酸化ナトリウム840μl及び水840μlを順次加えてセライトで済過した。済液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(50:1~10:1)で精製し、目的物を223mg得た。

【1117】(2) (1)の化合物223mg、tert-ブチルジメチルクロロシラン332mg、イミダゾール244mg及びジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で30分攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、済過、済液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)で精製し、目的物を341mg得た。

【1118】(3) (2)の化合物320mgを用い、実施例118の(2)に準じて目的物138mgを得た。

【1119】(4) (3)の化合物103mg、酢酸1ml、水1ml及びテトラヒドロフラン1mlの混合物を室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(10:1))で精製し、表題化合物として白色粉末44mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 07 (1H, m), 2. 22-2. 57 (3H,

(171) 02-220338 (P2002-220338A)

m), 3. 30 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 4. 46 (2H, d, J=5. 0 Hz), 4. 82 (1H, dd, J=5. 6, 10 Hz), 5. 23 (1H, t, J=5. 0 Hz), 7. 25 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 31 (1H, dd, J=0. 9, 8. 0 Hz), 7. 46 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 73 (1H, dd, J=2. 3, 8. 6 Hz), 8. 23 (1H, d, J=2. 3 Hz), 8. 31 (1H, d, J=0. 9, 8. 0 Hz), 9. 92 (1H, s), 11. 2 (1H, br).
mass : 339 (M+1) ⁺.

【1120】実施例390.

実施例390の化合物は、実施例498に準じて製造した。

mass : 352 (M+1) ⁺.

【1121】実施例391.

(1) 実施例389の化合物を103mg、トリエチルアミン0.6ml及びジメチルスルホキシド3mlの混合物に三酸化硫黄ピリジン錯体265mgを加えて室温で4時間攪拌した。ここへ、三酸化硫黄ピリジン錯体195mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈して水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。得られた粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

【1122】(2) (1)の化合物36mg及びエチルアミンのメタノール溶液(2.0M)2mlを用い、実施例84の(2)に準じて表題化合物である白色粉末20mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 15 (1H, m), 1. 20 (3H, t, J=7. 3 Hz), 2. 32-2. 38 (2H, m), 2. 53 (1H, m), 3. 00 (2H, q, J=7. 3 Hz), 3. 30 (1H, m), 3. 55 (1H, m), 4. 14 (2H, s), 4. 79 (1H, dd, J=5. 6, 10 Hz), 7. 33 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 46 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 48 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 88 (1H, dd, J=2. 3, 8. 8 Hz), 8. 27 (1H, d, J=7. 9 Hz), 8. 36 (1H, d, J=2. 3 Hz), 10. 1 (0. 2H, s), 10. 6 (0. 3H, br).
mass : 366 (M+1) ⁺.

【1123】実施例392.

実施例392の化合物は、実施例391に準じて製造した。

mass : 380 (M+1) ⁺.

【1124】実施例393.

(1) 2-アミノ-5-ニトロピリジン139mgを用い実施例118の(2)に準じて目的物33mgを得た。

【1125】(2) (1)の化合物33mgを用い参考例3に準じて表題化合物である白色粉末26mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 12 (1H, m), 2. 31-2. 45 (3H, m), 2. 55 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 4. 77 (1H, dd, J=4. 5, 10 Hz), 5. 05 (2H, s), 6. 99 (1H, m), 7. 07 (1H, dd, J=3. 1, 8. 8 Hz), 7. 27 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 43 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 67 (1H, d, J=3. 1 Hz), 8. 32 (1H, d, J=7. 8 Hz), 9. 47 (1H, s).
mass : 324 (M+1) ⁺.

【1126】実施例394.

(1) 2-アミノ-5-プロモピリジン643mgを用い実施例118の(2)に準じて目的物989mgを得た。

【1127】(2) (1)の化合物218mgを用い参考例6に準じて目的物150mgを得た。

【1128】(3) (2)の化合物30mg、1-メチルピペラジン10μl、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)3mg、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン3mg、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル3mg、ナトリウムtert-ブトキシド9mg及びテトラヒドロフラン2mlの混合物を封管中で100°Cで2時間反応させた。反応液を室温に戻し、シリカゲル及びセライトを通して沪過した。沪液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(10:1))で精製し、目的化合物17mgを得た。

【1129】(4) (3)の化合物17mgを用い、実施例133の(2)に準じて表題化合物の塩酸塩である白色固体15mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 04 (1H, m), 2. 23-2. 38 (2H, m), 2. 58 (1H, m), 2. 80 (s), 2. 81 (s), 2. 80-2. 81 (3H), 3. 06-3. 22 (4H, m), 3. 30 (1H, m), 3. 48-3. 58 (3H, m), 3. 75-3. 79 (2H, m), 4. 83 (1H, dd, J=5. 6, 10 Hz), 7. 30 (1H, dd, J=0. 9, 8. 1 Hz), 7. 36 (1H brd, J=9. 2 Hz), 7. 45 (1H, t, J=8. 1 Hz), 7. 65 (1H, dd, J=2. 7, 9. 2 Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 24 (1H, dd, J=0. 9, 8. 1 Hz), 10. 1 (1H, br), 10. 8 (1H, br).
mass : 407 (M+1) ⁺.

(172) 02-220338 (P2002-220338A)

【1130】実施例395-397

実施例395ないし実施例397の化合物は、実施例394に準じて製造した。

実施例395

mass: 366 (M+1)⁺.

【1131】実施例396

mass: 352 (M+1)⁺.

【1132】実施例397

mass: 338 (M+1)⁺.

【1133】実施例398

(1) 2-アミノ-5-ブロモピリジン、トリブチルビニルスズを用いて実施例429の(2)に準じて反応を行い、目的物を得た。

【1134】(2) (1)の化合物6mgを用いて実施例118の(2)に準じて表題化合物である白色粉末2mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 80-0. 92 (1H, m), 2. 35-2. 50 (2H, m), 2. 55-2. 65 (1H, m), 3. 02-3. 50 (1H, m), 3. 72-3. 82 (1H, m), 4. 77-4. 84 (1H, m), 5. 35 (1H, d, J=9. 0Hz), 5. 73 (1H, d, J=18Hz), 6. 68 (1H, dd, J=9. 0, 18Hz), 6. 72-7. 00 (1H, m), 7. 45-7. 60 (3H, m), 7. 80 (1H, m), 8. 17 (1H, m), 8. 27 (1H, d, J=7. 0Hz), 11. 8 (1H, br).

mass: 335 (M+1)⁺.

【1135】実施例399

実施例398の化合物4mgを用いて参考例3に準じて表題化合物である白色粉末3mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 80-0. 90 (1H, m), 1. 22 (3H, t, J=7. 4Hz), 2. 40-2. 50 (2H, m), 2. 58-2. 65 (1H, m), 2. 62 (2H, q, J=7. 4Hz), 3. 42-3. 50 (1H, m), 3. 70-3. 82 (1H, m), 4. 80 (1H, m), 6. 70 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 46 (1H, t, J=7. 0Hz), 7. 50-7. 60 (2H, m), 8. 04 (1H, d), 8. 30 (1H, d, J=7. 4Hz), 11. 9 (1H, br).

mass: 337 (M+1)⁺.

【1136】実施例400

(1) 2-アセトアミノピリジン-4-カルボン酸メチルエステル19mg、過ヨウ素酸ナトリウム7mg、ヨウ素12mg、水25μl及び酢酸0. 12mlを混合したところへ濃硫酸を1滴加えて85°Cで23時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液5mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後汎過、汎液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し、目的物として黄色粉末15mgを得た。

【1137】(2) (1)の化合物を用いて実施例398に準じて反応を行い、表題化合物として白色粉末2mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 85-0. 92 (1H, m), 2. 37-2. 47 (2H, m), 2. 55-2. 59 (1H, m), 3. 43-3. 51 (1H, m), 3. 74-3. 81 (1H, m), 3. 97 (3H, s), 4. 82 (1H, m), 5. 43 (1H, d, J=10Hz), 5. 66 (1H, dd, J=1. 0, 10Hz), 7. 22-7. 32 (1H, m), 7. 49 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 58 (1H, m), 8. 05 (1H, s), 8. 26 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 43 (1H, s), 11. 5 (1H, br).

mass: 393 (M+1)⁺.

【1138】実施例401

実施例400の化合物2mgを用いて参考例3に準じて表題化合物である白色粉末1mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 70-0. 80 (1H, m), 1. 25 (3H, t, J=7. 5Hz), 2. 30-2. 50 (2H, m), 2. 94 (2H, q, J=7. 5Hz), 3. 41-3. 50 (1H, m), 3. 74-3. 82 (1H, m), 3. 98 (3H, s), 4. 24-4. 30 (1H, m), 4. 78-4. 820 (1H, m), 7. 20 (1H, s), 7. 43-7. 60 (2H, m), 7. 67-7. 76 (1H, m), 8. 17 (1H, s), 8. 26 (1H, d, J=7. 2Hz), 11. 6 (1H, br).

mass: 395 (M+1)⁺.

【1139】実施例402

2-アミノピリミジン86mgを用い、実施例118の(2)に準じて表題化合物である淡赤色粉末15mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 17 (1H, m), 2. 24-2. 40 (2H, m), 2. 52 (1H, m), 3. 30 (1H, m), 3. 54 (1H, m), 4. 87 (1H, dd, J=5. 0Hz), 7. 18 (1H, t, J=5. 0Hz), 7. 34 (1H, dd, J=0. 9, 7. 8Hz), 7. 49 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 30 (1H, dd, J=0. 9, 7. 8Hz), 8. 71 (2H, d, J=5. 0Hz), 10. 4 (1H, s), 11. 6 (1H, s).

mass: 310 (M+1)⁺.

【1140】実施例403

(173) 02-220338 (P2002-220338A)

(1) 2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン1.0 g、1-メチルビペラジン73.3 mg、トリエチルアミン1.3 ml及び1-ブタノール15 mlの混合物を80°Cで22時間攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルム-メタノール(10:1)で希釈し、シリカゲル(ワコーゲルC-200)を通して沪過した。沪液を濃縮して目的物を含む粗生成物を得た。

【1141】(2) (1)の化合物をエタノール18 mlに溶解し、参考例3に準じて目的物39.0 mgを得た。

【1142】(3) (2)の化合物74 mgを用い、実施例118の(2)に準じて表題化合物である白色固体を14 mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.27 (1H, m), 2.35 (3H, m), 2.34-2.60 (7H, m), 3.42 (1H, m), 3.64-3.80 (5H, m), 4.76 (1H, d, J=5.3, 11 Hz), 5.22 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.45 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.1, 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J=1.1, 7.7 Hz), 11.8 (1H, s).
mass: 408 (M+1)⁺.

【1143】実施例404-405

実施例404及び実施例405の化合物は、実施例406に準じて製造した。

実施例404

mass: 385 (M+1)⁺.

【1144】実施例405

mass: 359 (M+1)⁺.

【1145】実施例406

(1) インドールを用い、参考例2に準じて目的物を得た。

【1146】(2) (1)の化合物を用い、実施例129に準じて表題化合物を得た。

mass: 355 (M+1)⁺.

【1147】実施例407

実施例407の化合物は、実施例408に準じて製造した。

mass: 363 (M+1)⁺.

【1148】実施例408

(1) 実施例406の(1)の化合物を用い、参考例3に準じて目的物を得た。

【1149】(2) (1)の化合物を用い、実施例1に準じて表題化合物を得た。

mass: 357 (M+1)⁺.

【1150】実施例409

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸3 g、アミノマロン酸ジエチルエステル塩酸塩3.47 g、HOBT

の1水和物2.51 g、トリエチルアミン3.11 ml及びジメチルホルムアミド36 mlの混合物を氷冷し、WSC塩酸塩3.37 gを加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200 mlで希釈し、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、沪過、濃縮して固体の粗生成物を得た。酢酸エチルで洗浄して、1次結晶2.49 g、2次結晶0.895 gを得た。

【1151】(2) (1)で得られた1次結晶1.50 gのジメチルスルホキシド(30 ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム230 mgを加え、90°Cで10分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル150 mlで希釈した後、有機層を分離した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、濃縮して粗生成物1.36 gを得た。

【1152】(3) (2)で得られた粗生成物16.47 gのエタノール溶液(600 ml)を100°Cに加熱し、1N水酸化ナトリウム水溶液52 mlを加えて40分攪拌した。反応液を氷冷後、沪過した。沪液は濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~3:5)にて精製し、エステルを5.76 g得た。

【1153】(4) (3)の化合物5.76 gをメタノール(90 ml)に懸濁し、氷冷したところへ水素化ホウ素ナトリウム3.61 gを4回に分けて加え、50分攪拌した。飽和塩化アンモニウム2 mlを加えて沪過し、得られた固体をメタノールで洗浄して、白色粉末3.48 g得た。

【1154】(5) (4)の化合物1.00 g、イミダゾール650 mg及びジメチルホルムアミド16 mlの混合物にtert-ブチルジメチルクロロシラン1.50 gを加えて室温で1時間25分攪拌した。反応液を酢酸エチル200 mlで希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、沪過、濃縮して粗生成物を得た。精製を行わずに次の反応を行った。

【1155】(6) (5)の粗生成物全量をエタノール100 mlに溶解し、参考例3と同様の反応を行った。得られた粗結晶をエーテル-ヘキサンで洗浄し、アミン1.13 gを得た。

【1156】(7) (6)の化合物1.13 gと2-ビリジンカルボニルアジド650 mgを用いて実施例1の方法に準じて、目的化合物1.48 gを製造した。

【1157】(8) (7)の化合物1.48 gのメタノール(30 ml)溶液に濃塩酸(4 ml)を加えて室温で30分攪拌した。析出した固体を沪取し、テトラヒドロフランで洗浄して表題化合物を1.18 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

3.62 (1H, dd, J=5.7 Hz, 11 Hz), 3.94 (1H, dd, J=3.9 Hz, 11 Hz),

(174) 02-220338 (P2002-220338A)

4. 75 (1H, m), 7. 09 (1H, m), 7. 36 (2H, m), 7. 44 (1H, t, J=7. 7Hz), 7. 85 (1H, m), 8. 14 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 31 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 10. 18 (1H, s), 10. 92 (1H, s).
mass: 299 (M+1) +.

【1158】実施例410-413.

実施例410ないし実施例413の化合物は、実施例414に準じて製造した。

実施例410.

mass: 313 (M+1) +.

【1159】実施例411.

mass: 327 (M+1) +.

【1160】実施例412

mass: 341 (M+1) +.

【1161】実施例413

mass: 355 (M+1) +.

【1162】実施例414.

(1) 実施例409の(6)の化合物26mgをジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン(1:1)(1mL)に溶解し、水素化ナトリウム5mg、臭化ベンジル12μlを加えて室温で30分攪拌した。反応液をシリカゲルで済過し、シリカゲルをヘキサン-酢酸エチル(1:1)で洗浄した。済液及び洗液を合わせて濃縮して次の反応に使用した。

【1163】(2) (1)の化合物と2-ピリジンカルボニルアジドを用いて実施例1の方法に準じて、目的化合物を製造した。

【1164】(3) (2)の化合物を用いて、実施例409の(8)と同様の反応を行い、表題化合物を淡黄色粉末25mgを得た。

1H-NMR (DMSO-d₆)

3. 92-4. 00 (2H, m), 4. 34 (1H, d, J=11Hz), 4. 58 (1H, t, J=4. 5Hz), 5. 20 (1H, d, J=11Hz), 7. 10 (1H, m), 7. 25-7. 38 (5H, m), 7. 43-7. 50 (3H, m), 7. 86 (1H, m), 8. 08 (1H, m), 8. 20 (1H, m), 10. 2 (1H, s), 10. 5 (1H, s).
mass: 389 (M+1) +.

【1165】実施例415-423.

実施例415ないし実施例423の化合物は、実施例414に準じて製造した。

実施例415.

mass: 338 (M+1) +.

【1166】実施例416.

mass: 355 (M+1) +.

【1167】実施例417.

mass: 369 (M+1) +.

【1168】実施例418.

mass: 375 (M+1) +.

【1169】実施例419

mass: 403 (M+1) +.

【1170】実施例420

mass: 409 (M+1) +.

【1171】実施例421

mass: 395 (M+1) +.

【1172】実施例422

mass: 379 (M+1) +.

【1173】実施例423

mass: 381 (M+1) +.

【1174】実施例424-426.

実施例424ないし実施例426の化合物は、実施例427に準じて製造した。

実施例424.

mass: 297 (M+1) +.

【1175】実施例425

mass: 311 (M+1) +.

【1176】実施例426

mass: 339 (M+1) +.

【1177】実施例427

(1) 実施例414の化合物を11mg、トリエチルアミン40μl及び塩化メタンスルホニル10μlの混合物を室温で20分攪拌した。DBU20μlを加えて室温で25分、80°Cで14. 5時間攪拌した。反応液を室温に戻してシリカゲルで済過し、シリカゲルをヘキサン-酢酸エチル(1:1)で洗浄した。済液及び洗液を合わせて濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し、目的化合物6. 4mgを得た。

【1178】(2) (1)の化合物をエタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、参考例3と同様の反応を行った。得られた粗生成物をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し、表題化合物3. 8mgを得た。

1H-NMR (DMSO-d₆)

1. 45 (3H, d, J=6. 6Hz), 4. 40 (1H, d, J=16Hz), 4. 55 (1H, q, J=6. 6Hz), 5. 08 (1H, d, J=16Hz), 7. 02 (1H, ddd, J=0. 9, 5. 1, 7. 2Hz), 7. 24-7. 39 (6H, m), 7. 42-7. 51 (2H, m), 7. 75 (1H, ddd, J=2. 1, 7. 2, 8. 7Hz), 8. 13-8. 17 (2H, m), 9. 72 (1H, s), 10. 73 (1H, s).

mass: 373 (M+1) +.

【1179】実施例428

実施例428の化合物は、実施例427に準じて製造した。mass: 365 (M+1) +.

(175) 02-220338 (P2002-220338A)

【1180】実施例429

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸1.49g、濃硫酸50μl及びメタノール50mlの混合物を22時間還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥、沪過して濃縮した。粗生成物1.56gを得た。

【1181】(2) (1)の化合物50mg及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム9mgをテトラヒドロフラン1mlに懸濁した。脱気を行った後、トリプチル(1-エトキシビニル)スズ79μlを加え、室温で1時間、50°Cで2時間、さらに2.5時間還流した。反応液を室温に戻してシリカゲルで沪過した。シリカゲルは、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で洗浄し、沪液と洗液を合わせて濃縮した。残渣をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製し、目的物として淡黄色油状物53mgを得た。

【1182】(3) (2)の化合物110mgのエタノール(2ml)溶液に1N水酸化ナトリウム437μlを加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水4mlに溶解してヘキサンで洗浄した。水層を濃縮して目的物95mgを得た。

【1183】(4) (3)の化合物45mgとアニリン18μlを用いて、実施例409の(1)と同様の反応を行い、目的物を45mg得た。

【1184】(5) (4)の化合物45mg、濃塩酸20μl及びエタノール2mlの混合物を室温で50分攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をクロロホルム-酢酸エチル(3:1)で洗浄した。洗液をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製し、目的物を得た。

【1185】(6) (5)の化合物及びトリエチルシリラン30μlのクロロホルム溶液を氷冷し、三フッ化ホウ素エーテル錯体23μlを加えて室温で2時間45分攪拌した。反応液をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製し、目的物を得た。

【1186】(7) (6)の化合物をエタノールに溶解し、参考例3と同様の反応を行った。

【1187】(8) (7)の化合物7mg及び2-ピリジンカルボニルアジド12mgを用いて実施例1の方法に準じて、反応を行った。粗生成物をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製し、表題化合物4mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.43(3H, d, J=6.6Hz), 5.60(1H, q, J=6.6Hz), 7.05(1H, m), 7.24-7.33(2H, m), 7.46-7.57(4H, m), 7.68-7.82(2H, m), 8.28-8.33(2H, m), 9.92(1H, s),

11.3(1H, s).

mass: 359 (M+1)⁺.

【1188】実施例430

実施例430の化合物は、実施例431に準じて製造した。

mass: 339 (M+1)⁺.

【1189】実施例431

(9) (8)の化合物12mg及びプロピオンアルデヒドのジエチルアセタール100μlをクロロホルム-テトラヒドロフラン(1:1)2mlに溶解し、三フッ化ホウ素エーテル錯体40μlを加えて120°Cで6時間攪拌した。プロピオンアルデヒドのジエチルアセタール50μlを追加し120°Cで3時間、プロピオンアルデヒドのジエチルアセタール200μlを追加し120°Cで2.5時間攪拌した。反応液をTLC(Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(10:1))で精製し、表題化合物2.3mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0.98(3H, t, J=7.0Hz), 1.75(2H, m), 3.19(1H, t, J=10Hz), 4.49(1H, t, J=10Hz), 5.18(2H, m), 7.05(1H, m), 7.35-7.58(3H, m), 7.78(1H, m), 8.29(2H, m), 9.88(1H, s), 10.8(1H, s). mass: 339 (M+1)⁺.

【1190】実施例432-437

実施例432ないし実施例437の化合物は、実施例431に準じて製造した。実施例432

mass: 387 (M+1)⁺.

【1191】実施例433

mass: 341 (M+1)⁺.

【1192】実施例434

mass: 311 (M+1)⁺.

【1193】実施例435

mass: 417 (M+1)⁺.

【1194】実施例436

mass: 417 (M+1)⁺.

【1195】実施例437

mass: 417 (M+1)⁺.

【1196】実施例438

(1) 3-ニトロタルイミド2.00g、エタノール800μlを用いて実施例56に準じて、目的化合物2.11gを得た。

【1197】(2) (1)の化合物2.11gをメタノール-テトラヒドロフラン(1:4)50mlに溶解し-15°Cに冷却したところへ、水素化ホウ素ナトリウム360mgを加えて1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に戻し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、沪過、濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、目

(176) 02-220338 (P2002-220338A)

的物1. 134 gを得た。

【1198】(3) (2)の化合物120 mgを用いて参考例3と同様の反応を行い、目的物70 mgを得た。

【1199】(4) (3)の化合物70 mg及び2-ビリジンカルボニルアジド65 mgを用いて実施例1の方法に準じて、表題化合物26 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 25 (3H, t, J=7. 2Hz), 3. 42 (1H, m), 3. 71 (1H, m), 6. 00 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 63 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 10 (1H, ddd, J=1. 0, 5. 0, 7. 0Hz), 7. 30 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 37 (1H, dd, J=1. 0, 7. 0Hz), 7. 54 (1H, t, J=7. 5Hz), 7. 82 (1H, ddd, J=2. 1, 7. 0, 7. 5Hz), 8. 36-8. 39 (2H, m), 9. 98 (1H, s), 11. 7 (1H, s).
mass: 313 (M+1) ⁺.

【1200】実施例439

実施例439は、実施例440に準じて製造した。
mass: 327 (M+1) ⁺.

【1201】実施例440

実施例438の化合物13 mgをエタノール2m1に溶解し、p-トルエンスルホン酸を触媒量加えて90℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をヘキサン酢酸エチルで再結晶して表題化合物7. 3 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 01 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 20 (3H, t, J=7. 1Hz), 2. 85 (1H, m), 2. 60 (1H, m), 3. 25 (1H, m), 3. 64 (1H, m), 6. 15 (1H, s), 7. 04 (1H, dd, J=5. 4, 6. 6Hz), 7. 21 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 36 (1H, d, J=7. 2Hz), 7. 53 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 77 (1H, ddd, J=2. 1, 6. 6, 7. 2Hz), 8. 28 (1H, dd, J=2. 7, 5. 4Hz), 8. 36 (1H, d, J=8. 0Hz), 9. 97 (1H, s), 11. 8 (1H, s).
mass: 341 (M+1) ⁺.

【1202】実施例441-448

実施例441ないし実施例448の化合物は、実施例440に準じて製造した。

実施例441

mass: 355 (M+1) ⁺.

【1203】実施例442

mass: 369 (M+1) ⁺.

【1204】実施例443

mass: 369 (M+1) ⁺.

【1205】実施例444

mass: 383 (M+1) ⁺.

【1206】実施例445

mass: 367 (M+1) ⁺.

【1207】実施例446

mass: 395 (M+1) ⁺.

【1208】実施例447

mass: 381 (M+1) ⁺.

【1209】実施例448

mass: 403 (M+1) ⁺.

【1210】実施例449

(1) (1) 3-ニトロフタルイミド2. 02 g、シクロペンタノール1. 20m1を用いて実施例56に準じて、目的化合物2. 27 gを得た。

【1211】(2) (1)の化合物2. 27 gを用いて実施例438の(2)に準じて反応を行い、目的物1. 429 gを得た。

【1212】(3) (2)の化合物827 mgを用いて実施例440に準じて反応を行い、反応液を濃縮してそのまま次の反応に使用した。

【1213】(4) (3)の化合物を用いて参考例3と同様の反応を行い、目的物772 mgを得た。

【1214】(5) (4)の化合物772 mg及び2-ビリジンカルボニルアジド600 mgを用いて実施例1の方法に準じて、表題化合物448 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 52 (8H, m), 2. 81 (3H, s), 4. 21 (1H, m), 6. 24 (1H, s), 7. 04 (1H, ddd, J=1. 0, 5. 0, 7. 5Hz), 7. 23 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 34 (1H, dd, J=1. 0, 7. 0Hz), 7. 52 (1H, t, J=7. 5Hz), 7. 76 (1H, m), 8. 24 (1H, m), 8. 34 (1H, m), 9. 95 (1H, s), 11. 6 (1H, s).
mass: 335 (M-MeOH) ⁺.

【1215】実施例450

実施例449の化合物を25 mgをエタノールに溶解し、実施例440に準じて反応を行い、表題化合物を1. 8 mg得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 99 (3H, t, J=7. 5Hz), 1. 55-2. 00 (8H, m), 2. 78 (1H, m), 3. 12 (1H, m), 4. 22 (1H, m), 6. 21 (1H, s), 7. 04 (1H, ddd, J=1. 0, 5. 0, 7. 5Hz), 7. 20 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 33 (1H, d, J=7. 0Hz), 7. 51 (1H, t, J=7. 5Hz), 7. 77 (1H, m), 8. 27 (1H, m), 8. 37 (1H, d, J=7. 5Hz), 9. 96 (1H, s), 11. 8 (1H, s).

(177) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 381 (M+1)⁺.

【1216】実施例451-466.

実施例451ないし実施例466の化合物は、実施例467に準じて製造した。

実施例451.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 55-1. 99 (14H, m), 4. 30 (1H, m), 4. 45 (2H, s), 7. 03 (1H, m), 7. 32-7. 50 (3H, m), 7. 76 (1H, m), 8. 15 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 28 (1H, m), 9. 73 (1H, s), 10. 7 (1H, br).

mass: 379 (M+1)⁺.

【1217】実施例452.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 10-1. 70 (12H, m), 1. 95 (1H, m), 3. 38 (2H, d, J=7. 8Hz), 4. 47 (2H, s), 7. 05 (2H, m), 7. 33-7. 51 (3H, m), 7. 78 (1H, m), 8. 08 (1H, d, J=7. 5Hz), 9. 75 (1H, s), 10. 8 (1H, br).

mass: 379 (M+1)⁺.

【1218】実施例453.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 10-1. 25 (4H, m), 1. 79-1. 92 (4H, m), 2. 10-2. 22 (4H, m), 4. 12 (1H, m), 4. 45 (2H, s), 7. 05 (1H, m), 7. 33-7. 57 (3H, m), 7. 78 (1H, m), 8. 18 (1H, d, J=7. 5Hz), 8. 28 (1H, d, J=2. 1Hz), 9. 69 (1H, s), 10. 6 (1H, br).

【1219】実施例454.

mass: 419 (M+1)⁺.

【1220】実施例455.

mass: 419 (M+1)⁺.

【1221】実施例456.

mass: 283 (M+1)⁺.

【1222】実施例457.

mass: 297 (M+1)⁺.

【1223】実施例458.

mass: 311 (M+1)⁺.

【1224】実施例459.

mass: 311 (M+1)⁺.

【1225】実施例460.

mass: 323 (M+1)⁺.

【1226】実施例461.

mass: 337 (M+1)⁺.

【1227】実施例462.

mass: 327 (M+1)⁺.

【1228】実施例463.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

3. 62 (2H, t, J=7. 5Hz), 3. 91 (3H, s), 4. 34 (2H, t, J=7. 5Hz), 4. 60 (2H, s), 7. 02 (1H, m), 7. 38-7. 51 (3H, m), 7. 99 (1H, m), 8. 20 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 39 (1H, d, J=2. 1Hz), 9. 80 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

【1229】実施例464.

mass: 331 (M+1)⁺.

【1230】実施例465.

mass: 337 (M+1)⁺.

【1231】実施例466.

mass: 337 (M+1)⁺.

【1232】実施例467.

(1) 実施例449の(2)の化合物20mg、20%水酸化パラジウム-炭素触媒20mg、メタノール1ml及びテトラヒドロフラン1mlの混合物を水素気流下、室温で15時間攪拌した。反応液をセライトで済過し、済液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(19:1))で精製し、目的物5mgを得た。

【1233】(2) (1)の化合物5mgを用い、実施例1に準じて表題化合物である淡黄色固体2mgを得た。

mass: 337 (M+1)⁺.

【1234】実施例468.

実施例468の化合物は、実施例467に準じて製造した。mass: 339 (M+1)⁺.

【1235】実施例469-492.

実施例469ないし実施例492の化合物は、実施例493に準じて製造した。

実施例469.

mass: 365 (M+1)⁺.

【1236】実施例470.

mass: 369 (M+1)⁺.

【1237】実施例471.

mass: 387 (M+1)⁺.

【1238】実施例472.

mass: 401 (M+1)⁺.

【1239】実施例473.

mass: 407 (M+1)⁺.

【1240】実施例474.

mass: 401 (M+1)⁺.

【1241】実施例475.

mass: 379 (M+1)⁺.

【1242】実施例476.

mass: 391 (M+1)⁺.

【1243】実施例477.

mass: 325 (M+1)⁺.

(178) 02-220338 (P2002-220338A)

【1244】実施例478

mass: 339 (M+1)⁺.

【1245】実施例479

mass: 353 (M+1)⁺.

【1246】実施例480

mass: 353 (M+1)⁺.

【1247】実施例481

mass: 401 (M+1)⁺.

【1248】実施例482

mass: 339 (M+1)⁺.

【1249】実施例483

mass: 461 (M+1)⁺.

【1250】実施例484

mass: 353 (M+1)⁺.

【1251】実施例485

mass: 367 (M+1)⁺.

【1252】実施例486

mass: 367 (M+1)⁺.

【1253】実施例487

mass: 367 (M+1)⁺.

【1254】実施例488

mass: 367 (M+1)⁺.

【1255】実施例489

mass: 367 (M+1)⁺.

【1256】実施例490

mass: 387 (M+1)⁺.

【1257】実施例491

mass: 401 (M+1)⁺.

【1258】実施例492

mass: 379 (M+1)⁺.

【1259】実施例493

(1) 3-ニトロフタル酸無水物125 gのテトラヒドロフラン(2.5 L)溶液を-78°Cに冷却し、水素化ホウ素ナトリウム48.8 gを加え、1時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加え、室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)にて精製し、目的物88.4 gを得た。

【1260】(2) (1)の化合物200 mg、3-アミノ-1-プロパノール90 mg、モレキュラーシーブス3A500 mg及びテトラヒドロフラン3 mLの混合物を1晩還流した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮後、残渣をTLC (Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製し、目的物180 mgを得た。

【1261】(3) (2)の化合物180 mgを用い、参考例3に準じて目的物139 mgを得た。

【1262】(4) (3)の化合物30 mgを用い、

実施例1に準じて表題化合物36 mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.50-4.30 (6H, m), 5.86 (1H, s), 7.05 (1H, t, J=5.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.53 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.78 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.99 (1H, s).
mass: 325 (M+1)⁺.

【1263】実施例494-502

実施例494ないし実施例502の化合物は、実施例493に準じて製造した。

実施例494

mass: 339 (M+1)⁺.

【1264】実施例495

mass: 341 (M+1)⁺.

【1265】実施例496

mass: 341 (M+1)⁺.

【1266】実施例497

mass: 340 (M+1)⁺.

【1267】実施例498

mass: 325 (M+1)⁺.

【1268】実施例499

mass: 339 (M+1)⁺.

【1269】実施例500

mass: 387 (M+1)⁺.

【1270】実施例501

mass: 399 (M+1)⁺.

【1271】実施例502

mass: 369 (M+1)⁺.

【1272】実施例503-530

実施例503ないし実施例530の化合物は、実施例531に準じて製造した。

実施例503

mass: 498 (M+1)⁺.

【1273】実施例504

mass: 546 (M+1)⁺.

【1274】実施例505

mass: 558 (M+1)⁺.

【1275】実施例506

mass: 528 (M+1)⁺.

【1276】実施例507

mass: 524 (M+1)⁺.

【1277】実施例508

mass: 528 (M+1)⁺.

【1278】実施例509

mass: 546 (M+1)⁺.

【1279】実施例510

mass: 560 (M+1)⁺.

(179) 02-220338 (P2002-220338A)

【1280】実施例511
mass: 566 (M+1)⁺.【1281】実施例512
mass: 560 (M+1)⁺.【1282】実施例513
mass: 538 (M+1)⁺.【1283】実施例514
mass: 550 (M+1)⁺.【1284】実施例515
mass: 484 (M+1)⁺.【1285】実施例516
mass: 560 (M+1)⁺.【1286】実施例517
mass: 498 (M+1)⁺.【1287】実施例518
mass: 512 (M+1)⁺.【1288】実施例519
mass: 512 (M+1)⁺.【1289】実施例520
mass: 560 (M+1)⁺.【1290】実施例521
mass: 512 (M+1)⁺.【1291】実施例522
mass: 526 (M+1)⁺.【1292】実施例523
mass: 526 (M+1)⁺.【1293】実施例524
mass: 526 (M+1)⁺.【1294】実施例525
mass: 526 (M+1)⁺.【1295】実施例526
mass: 526 (M+1)⁺.【1296】実施例527
mass: 546 (M+1)⁺.【1297】実施例528
mass: 560 (M+1)⁺.【1298】実施例529
mass: 538 (M+1)⁺.【1299】実施例530
mass: 599 (M+1)⁺.【1300】実施例531
(1) ピコリン酸150g、ジメチルホルムアミド2

0m1及び塩化チオニル500m1の混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、メタノール200m1を加えた後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加えた。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過し、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-100、ヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:1))にて精製し、目的物148gを得た。

【1301】(2) (1)の化合物18g及びトリブチルビニルスズ35gを用いて実施例429の(2)に準じて反応を行い、目的物16gを得た。

【1302】(3) (2)の化合物16gを用い、実施例300に準じて目的物19.7gを得た。

【1303】(4) (3)の化合物19.7gを用い、参考例5の(1)、(2)に準じて14.1gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1. 85 (1H, m), 2. 30-2. 90 (5H, m), 3. 48 (1H, quintet, J=7. 0 Hz), 3. 68 (2H, d, J=7. 0 Hz), 7. 20-7. 40 (5H, m), 7. 45 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 59 (1H, d, J=8. 0 Hz).

【1304】(5) (4)の化合物50mg及び実施例493の(3)の化合物30mgを用い、実施例1に準じて表題化合物41mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)1. 60-4. 60 (15H, m), 5. 69 (1H, s), 6. 83 (1H, s), 6. 91 (1H, d, J=5. 0 Hz), 7. 20-7. 60 (6H, m), 8. 13 (1H, d, J=5. 0 Hz), 8. 45 (1H, d, J=5. 0 Hz), 8. 77 (1H, s).
mass: 484 (M+1)⁺.

【1305】実施例532

実施例532の化合物は、実施例531に準じて製造した。

mass: 498 (M+1)⁺.

【1306】実施例533

(1) 3-ニトロフタルイミド2.00g及び4-ヒドロキシ-2-ブタノン1.37gを用い、実施例438の(1)、(2)に準じて目的物1.78gを得た。

【1307】(2) (1)の化合物1.78g、モレキュラーシーブス3Aを5g、トリフルオロ酢酸1m1及びテトラヒドロフラン25m1の混合物を100°Cで1晩攪拌した。反応液を室温に戻して沪過し、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(1:1))にて精製し、目的物963mgを得た。

【1308】(3) (2)の化合物963mgを参考例3に準じて目的物680mgを得た。

【1309】(4) (3)の化合物30mgを用い、実施例1に準じて表題化合物28mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 16 (3H, d, J=7. 0 Hz), 1. 70-4. 30 (5H, m), 5. 95 (1H, s), 6. 90-8. 70 (7H, m), 10. 0 (1H, s), 11. 6 (1H, br).

mass: 339 (M+1)⁺.

(180) 02-220338 (P2002-220338A)

【1310】実施例534
mass: 353 (M+1)⁺.【1311】実施例535
mass: 339 (M+1)⁺.【1312】実施例536
mass: 353 (M+1)⁺.【1313】実施例537
mass: 353 (M+1)⁺.【1314】実施例538
mass: 367 (M+1)⁺.【1315】実施例539
(1) 実施例493の(3)の化合物1.70g、(Boc)₂O5.50g、4-ジメチルアミノピリジン3.00g及びテトラヒドロフラン40mlの混合物を室温で1晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーデルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(10:1~5:1))にて精製し、目的物2.56gを得た。

【1316】(2) (1)の化合物500mgのテトラヒドロフラン(25ml)溶液を-78°Cに冷却し、ヨウ化ブチル400μl及びリチウムヘキサメチルジラジドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)3.6mlを加え、徐々に室温まで温度を上げた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーデルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(10:1))にて精製し、目的物4.84mgを得た。

【1317】(3) (2)の化合物4.84mg、トリフルオロ酢酸4ml及び水0.4mlの混合物を室温で10分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーデルC-300、ヘキサン-酢酸エチル(10:1))にて精製し、目的物2.49mgを得た。

【1318】(4) (3)の化合物50mgを用い、実施例1に準じて表題化合物48mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
0.61 (1H, m), 0.63 (3H, t, J=7.0Hz), 1.00-3.80 (8H, m), 3.95 (1H, brd, J=11Hz), 4.18 (1H, brd, J=11Hz), 4.39 (1H, dt, J=2.0, 11Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=7.0Hz), 7.50 (1H, t, J=8.0Hz), 7.78 (1H, t, J=8.0Hz), 8.23 (1H, d, J=5.0Hz), 8.38 (1H, d, J=8.0Hz), 10.0 (1H, s), 11.8 (1H, br).
mass: 381 (M+1)⁺.

【1319】実施例540

実施例540の化合物は、実施例541に準じて製造した。

mass: 498 (M+1)⁺.

【1320】実施例541

実施例533の(3)化合物30mg及び実施例531の(4)の化合物50mgを用い、実施例1に準じて表題化合物48mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1.17 (3H, d, J=7.0Hz), 1.20-2.90 (10H, m), 3.66 (2H, s), 4.21 (2H, m), 5.94 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=5.0Hz), 7.18 (1H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.56 (1H, t, J=8.0Hz), 8.22 (1H, d, J=5.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0Hz), 9.96 (1H, s), 11.7 (1H, br).

mass: 498 (M+1)⁺.

【1321】実施例542-545

実施例542ないし実施例545の化合物は、実施例541に準じて製造した。

実施例542

mass: 512 (M+1)⁺.

【1322】実施例543

mass: 512 (M+1)⁺.

【1323】実施例544

mass: 512 (M+1)⁺.

【1324】実施例545

mass: 526 (M+1)⁺.

【1325】実施例546

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸10.1g及びヒドラジン1水和物4.85mlを用い、実施例121の(1)に準じて目的物9.00gを得た。

【1326】(2) (1)の化合物9.00gのエタノール(1L)溶液を封管中、150°Cで15時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した結晶を沪取して乾燥し、目的物5.00gを得た。

【1327】(3) (2)の化合物40mg、1,4-ジヨードブタン29μl及びジメチルホルムアミド1mlの混合物を15時間還流した。反応液を室温に戻して酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)) で精製し、目的物44mgを得た。

【1328】(4) (3)の化合物49mgを用い、参考例3に準じて目的物25mgを得た。

【1329】(5) (4)の化合物25mgを用い、実施例1に準じて表題化合物である白色固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(181) 02-220338 (P2002-220338A)

1. 65-1. 78 (2H, m), 1. 88-2. 11 (2H, m), 3. 39-3. 50 (2H, m), 3. 80-3. 96 (2H, m), 7. 00-7. 13 (1H, m), 7. 20-7. 39 (2H, m), 7. 40-7. 49 (1H, m), 7. 75-7. 85 (1H, m), 8. 15-8. 22 (1H, m), 8. 32 (1H, s), 9. 93 (1H, s), 11. 1 (1H, s).
mass: 324 (M+1)⁺.

【1330】実施例547

実施例546の(2)の化合物及び1, 3-ジヨードブロパンを用い、実施例546の(3)から(5)に準じて表題化合物である白色固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

2. 49 (2H, m), 3. 55-3. 71 (2H, m), 3. 71-3. 81 (2H, m), 7. 01-7. 10 (1H, m), 7. 18-7. 22 (1H, m), 7. 28-7. 40 (2H, m), 7. 76-7. 82 (1H, m), 8. 08-8. 35 (2H, m), 9. 97 (1H, s), 11. 1 (1H, s).

【1331】実施例548

(1) グリコール酸エチルエステル9. 64g、塩化4-メトキシベンジル13. 2m1、水素化ナトリウム3. 89g及びジメチルホルムアミド200m1の混合物を0℃で1晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(20:1))で精製し、目的物16. 0gを得た。

【1332】(2) アセトニトリル4. 11m1のテトラヒドロフラン(400m1)溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1. 6M) (46. 3m1)を加えたところへ、(1)の化合物16. 0gのテトラヒドロフラン(150m1)溶液を加え、-78℃から室温まで温度を上げて、原料が消失するまで攪拌した。反応液に水を加え、1N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層にエタノール200m1を加えたところへ、ヒドラジン1水和物20m1を加えて、1晩還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(98:2))で精製し、目的物13. 9gを得た。

【1333】(3) (2)の化合物13. 9g、(Boc)₂O 15. 1m1、水素化ナトリウム2. 62g及びジメチルホルムアミド300m1の混合物を原料が消失するまで室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(10:1~1:1))で精製し、目的物7. 32gを得た。

【1334】(4) (3)の化合物7. 32gを用い、実施例118の(2)に準じて目的物4. 16gを得た。

【1335】(5) (4)の化合物4. 16g、10%Pd-炭素触媒3g、メタノール-テトラヒドロフラン(1:1)140m1の混合物を水素気流下で50℃、3時間攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、クロロホルム-メタノール(98:2~80:20))で精製し、Boc保護体(A)602mg及び表題化合物593mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 98-1. 18 (1H, m), 2. 20-2. 41 (2H, m), 2. 60-2. 78 (1H, m), 3. 03-3. 60 (2H, m), 4. 44 (2H, d, J=5. 5Hz), 4. 61-4. 79 (1H, m), 5. 29 (1H, t, J=5. 5Hz), 6. 00 (1H, s), 7. 26 (1H, d, J=6. 7Hz), 7. 42 (1H, dd, J=6. 7, 7. 9Hz), 8. 27 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 41 (1H, s), 12. 3 (1H, s).

mass: 328 (M+1)⁺.

【1336】実施例549

(1) 実施例548の化合物510mgを用い実施例84の(1)に準じて目的物295mgを得た。

【1337】(2) (1)の化合物121mg、1-メチルビペラジン414μ1、モレキュラーシーブス3A 100mg、及びクロロホルム-メタノール(1:1)4m1の混合物を室温で12時間攪拌した。ここへ水素化ホウ素ナトリウム41mgを加え、原料が消失するまで攪拌した。反応液をセライトで沪過し、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、クロロホルム-メタノール(20:1~4:1))で精製し、表題化合物のラセミ体139mgを得た。

【1338】(3) このものをHPLC (CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業(株)))で光学分割し、Rt=8. 3min (CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業(株)、0. 46φ×25cm)、エタノール、0. 5m1/min) (A)の化合物を表題化合物として6mg、及びRt=11. 1min (B)の化合物を実施例550の化合物として19mg得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 98-1. 13 (1H, m), 2. 13 (3H, s), 2. 22-2. 47 (10H, m), 2. 51-2. 72 (1H, m), 3. 42 (2H, s), 3. 2

(182) 02-220338 (P2002-220338A)

3-3. 60 (2H, m), 4. 62-4. 78 (1H, m), 5. 96 (1H, s), 7. 26 (1H, d, J=7. 5Hz), 7. 42 (1H, dd, J=7. 5, 7. 9Hz), 8. 26 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 44 (1H, s), 12. 3 (1H, s).

mass: 410 (M+1) ⁺.

【1339】実施例550

実施例550の化合物を、実施例549の光学異性体として得た。

mass: 410 (M+1) ⁺.

【1340】実施例551-591

実施例551ないし実施例591の化合物は実施例549の(2)に準じて製造した。

実施例551

¹H-NMR (DMSO-d₆)
0. 82 (6H, t, J=7. 5Hz), 0. 98-1. 14 (1H, m), 1. 36 (4H, dq, J=7. 2, 7. 5Hz), 2. 21-2. 40 (2H, m), 2. 48-2. 65 (2H, m), 3. 23-3. 60 (2H, m), 3. 67 (2H, s), 4. 63-4. 74 (1H, m), 6. 02 (1H, s), 7. 26 (1H, d, J=6. 7Hz), 7. 42 (1H, dd, J=6. 7, 8. 0Hz), 8. 26 (1H, d, J=8. 0Hz), 9. 41 (1H, s), 12. 2 (1H, s).

mass: 397 (M+1) ⁺.

【1341】実施例552

mass: 383 (M+1) ⁺.

【1342】実施例553

mass: 397 (M+1) ⁺.

【1343】実施例554

mass: 397 (M+1) ⁺.

【1344】実施例555

mass: 417 (M+1) ⁺.

【1345】実施例556

mass: 417 (M+1) ⁺.

【1346】実施例557

mass: 417 (M+1) ⁺.

【1347】実施例558

mass: 445 (M+1) ⁺.

【1348】実施例559

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 98-1. 14 (1H, m), 1. 14 (6H, d, J=6. 9Hz), 2. 24-2. 40 (2H, m), 2. 59-2. 70 (1H, m), 2. 74 (1H, dq, J=6. 9, 6. 9Hz), 3. 22-3. 60 (2H, m), 4. 22 (1H, d, J=6. 0Hz), 4. 64-4. 73 (1H, m), 5. 94 (1H, t, J=6. 0Hz), 6. 08 (1H, s),

6. 40 (1H, d, J=7. 0Hz), 6. 44 (1H, d, J=7. 1Hz), 6. 51 (1H, s), 6. 98 (1H, dd, J=7. 0, 7. 1Hz), 7. 26 (1H, d, J=7. 0Hz), 7. 42 (1H, dd, J=7. 0, 8. 2Hz), 8. 25 (1H, d, J=8. 2Hz), 9. 40 (1H, s), 12. 3 (1H, s).

【1349】実施例560

mass: 445 (M+1) ⁺.

【1350】実施例561

mass: 443 (M+1) ⁺.

【1351】実施例562

mass: 431 (M+1) ⁺.

【1352】実施例563

mass: 439 (M+1) ⁺.

【1353】実施例564

mass: 439 (M+1) ⁺.

【1354】実施例565

mass: 443 (M+1) ⁺.

【1355】実施例566

mass: 461 (M+1) ⁺.

【1356】実施例567

mass: 399 (M+1) ⁺.

【1357】実施例568

mass: 399 (M+1) ⁺.

【1358】実施例569

mass: 491 (M+1) ⁺.

【1359】実施例570

mass: 438 (M+1) ⁺.

【1360】実施例571

mass: 493 (M+1) ⁺.

【1361】実施例572

mass: 425 (M+1) ⁺.

【1362】実施例573

mass: 427 (M+1) ⁺.

【1363】実施例574

mass: 500 (M+1) ⁺.

【1364】実施例575

mass: 436 (M+1) ⁺.

【1365】実施例576

mass: 413 (M+1) ⁺.

【1366】実施例577

mass: 506 (M+1) ⁺.

【1367】実施例578

mass: 503 (M+1) ⁺.

【1368】実施例579

mass: 477 (M+1) ⁺.

【1369】実施例580

mass: 473 (M+1) ⁺.

【1370】実施例581

(183) 02-220338 (P2002-220338A)

mass : 473 (M+1) ⁺.

【1371】実施例582.

mass : 489 (M+1) ⁺.

【1372】実施例583.

mass : 489 (M+1) ⁺.

【1373】実施例584.

mass : 443 (M+1) ⁺.

【1374】実施例585.

mass : 461 (M+1) ⁺.

【1375】実施例586.

mass : 522, 524 (M+1) ⁺.

【1376】実施例587.

mass : 477 (M+1) ⁺.

【1377】実施例588.

mass : 512 (M+1) ⁺.

【1378】実施例589.

mass : 457 (M+1) ⁺.

【1379】実施例590.

mass : 493 (M+1) ⁺.

【1380】実施例591.

mass : 493 (M+1) ⁺.

【1381】実施例592-595.

実施例592ないし実施例595の化合物は、実施例549の(2)及び(3)に準じて製造した。

実施例592.

mass : 477 (M+1) ⁺.

【1382】実施例593.

mass : 477 (M+1) ⁺.

【1383】実施例594.

mass : 477 (M+1) ⁺.

【1384】実施例595.

mass : 477 (M+1) ⁺.

【1385】実施例596.

実施例662の化合物を62mg用い、実施例290に準じて表題化合物15mgを得た。

mass : 397 (M+1) ⁺.

【1386】実施例597.

実施例597の化合物は、実施例596に準じて製造した。mass : 491 (M+1) ⁺.

【1387】実施例598.

実施例598の化合物は、実施例649の(2)の化合物を用い、実施例596に準じて製造した。

mass : 501 (M+1) ⁺.

【1388】実施例599.

(1) L-N-ベンジルプロリンエチルエステルを用い、実施例548の(2)(3)に準じて目的物を得た。

【1389】(2) (1)の化合物623mgを用い、実施例118の(2)に準じて目的物408mgを得た。

【1390】(3) (2)の化合物288mg及び塩酸-メタノール5mlの混合物を室温で15分攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコゲルC-200、クロロホルム-メタノール(99:1))で精製し、表題化合物の混合物119mgを得た。

【1391】(4) (3)の化合物をHPLCで分割し、Rt = 14.6分(CHIRALCEL OD(ダイセル化学工業(株)、0.46φ×25cm)、ヘキサン-エタノール(80:20)、0.6ml/min)の分画(A)として表題化合物を38mg及びRt = 18.3分の分画(B)として実施例600の化合物を39mgを得た。

mass : 457 (M+1) ⁺.

【1392】実施例600.

実施例600の化合物は、実施例599の化合物のジアステレオマーとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0.98-1.04(1H, m), 1.64-1.80(3H, m), 2.04-2.40(4H, m), 2.59-2.90(2H, m), 3.16(1H, d, J=13Hz), 3.42-3.60(3H, m), 3.76(1H, d, J=13Hz), 4.62-4.68(1H, m), 6.09(1H, brs), 7.20-7.36(6H, m), 7.42(1H, dd, J=7.9, 8.0Hz), 8.26(1H, d, J=7.9Hz), 9.43(1H, s), 12.4(1H, s).

mass : 457 (M+1) ⁺.

【1393】実施例601.

D-N-ベンジルプロリンエチルエステルを用い、実施例599及び実施例600に準じて、Rt = 14.0分(CHIRALCEL OD(ダイセル化学工業(株)、0.46φ×25cm)、ヘキサン-エタノール(80:20)、0.6ml/min)の分画(A)として表題化合物を68mg、及びRt = 16.8分の分画(B)として実施例602の化合物64mgを得た。

mass : 457 (M+1) ⁺.

【1394】実施例602.

実施例602の化合物は、実施例601の化合物のジアステレオマーとして得た。

mass : 457 (M+1) ⁺.

【1395】実施例603-607.

実施例603ないし実施例607の化合物は、実施例599の(1)から(3)に準じて製造した。

実施例603.

mass : 388 (M+1) ⁺.

(184) 02-220338 (P2002-220338A)

【1396】実施例604

mass: 424 (M+1)⁺.

【1397】実施例605

mass: 389 (M+1)⁺.

【1398】実施例606

mass: 424 (M+1)⁺.

【1399】実施例607

mass: 388 (M+1)⁺.

【1400】実施例608

実施例599の化合物を610mg、10%Pd-炭素触媒300mg、ギ酸アンモニウム800mg及びエタノール15mlの混合物を4時間還流した。反応液を室温に戻してセライトで済過し、汎液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel 60N (spherical, neutral) (関東化学(株))、クロロホルム-メタノール(98:2~5:1)で精製し、表題化合物290mgを得た。

mass: 367 (M+1)⁺.

【1401】実施例609

mass: 367 (M+1)⁺.

【1402】実施例610

mass: 367 (M+1)⁺.

【1403】実施例611

mass: 367 (M+1)⁺.

【1404】実施例612

実施例612の化合物は、実施例599の(1)から(3)に準じて製造した。

mass: 375 (M+1)⁺.

【1405】実施例613

(1) 2-クロロ-3-シアノピリジン1.87gを用い、実施例118の(1)に準じて目的物1.35gを得た。

(2) (1)の化合物818mgを用い、実施例548の(3)に準じて、N-保護体618mgを得た。

(3) (2)の化合物294mgを用い実施例118の(2)に準じて表題化合物45mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

1. 04-1. 20 (1H, m), 2. 30-2. 41 (2H, m), 2. 62-2. 71 (1H, m), 3. 28-3. 35 (1H, m), 3. 48-3. 59 (1H, m), 4. 74-4. 82 (1H, m), 7. 12-7. 20 (1H, m), 7. 33 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 48 (1H, dd, J=7. 6, 7. 9 Hz), 8. 32 (1H, d, J=7. 9 Hz), 8. 51-8. 54 (2H, m), 9. 80 (1H, s), 10. 2 (1H, s).

mass: 349 (M+1)⁺.

【1408】実施例614-615

実施例614及び実施例615は、実施例599の

(1)から(3)に準じて製造した。

実施例614

mass: 468 (M+1)⁺.

【1409】実施例615

mass: 380 (M+1)⁺.

【1410】実施例616-619

実施例616ないし実施例619の化合物は、実施例306の(3)の化合物及び実施例306の(2)-Bから実施例306の(3)に準じて合成した化合物を用い、実施例599の(1)から(3)に準じて製造した。

実施例616

mass: 366 (M+1)⁺.

【1411】実施例617

mass: 366 (M+1)⁺.

【1412】実施例618

mass: 473 (M+1)⁺.

【1413】実施例619

mass: 473 (M+1)⁺.

【1414】実施例620-621

実施例620及び実施例621の化合物は、実施例618の化合物及び実施例619の化合物を用い、実施例548の(5)に準じて製造した。

実施例620

mass: 383 (M+1)⁺.

【1415】実施例621

mass: 383 (M+1)⁺.

【1416】実施例622-625

実施例622ないし実施例625の化合物は、実施例306の(3)の化合物及び実施例306の(2)-Bから実施例306の(3)に準じて合成した化合物を用い、実施例599の(1)から(3)に準じて得られたジアステレオマーの混合物をHPLC (CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業(株)、2φx25cm))で分割を行った。

実施例622

mass: 471 (M+1)⁺.

【1417】実施例623

mass: 471 (M+1)⁺.

【1418】実施例624

mass: 471 (M+1)⁺.

【1419】実施例625

mass: 471 (M+1)⁺.

【1420】実施例626

実施例626の化合物は、実施例599の(1)から(3)に準じて製造した。mass: 471 (M+1)⁺.

【1421】実施例627

(185) 02-220338 (P2002-220338A)

実施例616の化合物は、実施例622に準じて製造した。

mass: 424 (M+1)⁺.

【1422】実施例628-629.

実施例628の化合物及び実施例629の化合物は、実施例622に準じて製造した。

実施例628.

mass: 424 (M+1)⁺.

【1423】実施例629.

mass: 424 (M+1)⁺.

【1424】実施例630.

(1) 実施例599の(3)の化合物を用い、実施例610に準じて目的物を得た。

【1425】(2) (1)の化合物85mg、N-(ジエチルカルバモイル)-N-メトキシホルムアミド81μl及びクロロホルム2mlの混合物を60°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に戻してクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merc kArt 5744、クロロホルム-メタノール(10:1))で精製し、ジアステレオマーの混合物を得た。このものを実施例549の(3)と同様にして分割し、表題化合物を4mg及び実施例631の化合物を3mg得た。

mass: 395 (M+1)⁺.

【1426】実施例631.

mass: 395 (M+1)⁺.

【1427】実施例632.

(1) 実施例630の(1)の化合物171mgを用い、実施例295に準じてジアステレオマーの混合物70mgを得た。

【1428】(2) (1)の化合物について実施例549の(3)と同様にして分割し、実施例632を13mg及び実施例633を26mg得た。

mass: 381 (M+1)⁺.

【1429】実施例633.

実施例633の化合物は、実施例632のジアステレオマーとして得た。

mass: 381 (M+1)⁺.

【1430】実施例634.

実施例636を42mg及び1-ブチルアミン120μlを用い、実施例549の(2)に準じて反応を行った後、10%塩酸-メタノールで処理して乾燥し、表題化合物の塩酸塩を22mg得た。

mass: 397 (M+1)⁺.

【1431】実施例635.

実施例635の化合物は、実施例634に準じて製造した。

【1432】実施例636.

実施例639の(2)の化合物1.20gを用い、実施

例84の(1)に準じて反応を行った後、実施例599の(3)に準じて表題化合物591mgを得た。

mass: 340 (M+1)⁺.

【1433】実施例637.

実施例639の(1)の化合物を用い、実施例599の(3)に準じて表題化合物708mgを得た。

mass: 432 (M+1)⁺.

【1434】実施例638.

実施例638の化合物は、実施例634に準じて製造した。

【1435】実施例639.

(1) 2-ベンジルオキシプロピオン酸エチルエステルを用い、実施例599の(1)(2)に準じて目的物を得た。

【1436】(2) (1)の化合物4.30gを用い、実施例548の(5)に準じて反応を行った。反応液に10%塩酸-メタノールを加えてBoc基の除去を行った後、酢酸エチルを加えて析出した結晶を沪取、乾燥して表題化合物2.21gを得た。

mass: 342 (M+1)⁺.

【1437】実施例640-646.

実施例640ないし実施例646の化合物は、実施例634に準じて製造した。

実施例640.

mass: 369 (M+1)⁺.

【1438】実施例641.

mass: 383 (M+1)⁺.

【1439】実施例642.

mass: 445 (M+1)⁺.

【1440】実施例643.

mass: 409 (M+1)⁺.

【1441】実施例644.

mass: 381 (M+1)⁺.

【1442】実施例645.

mass: 383 (M+1)⁺.

【1443】実施例646.

mass: 409 (M+1)⁺.

【1444】実施例647.

(1) L-N-ベンジルプロリンエチルエステルを用い、実施例548の(2)に準じて目的物を得た。

【1445】(2) (1)の化合物1.34g、水素化ナトリウム243mg、ヨウ化メチル0.38ml及びジメチルホルムアミド20mlの混合物を原料が消失するまで室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-300、クロロホルム-メタノール(98:2))で精製し、表題化合物350mgを得た。

【1446】(3) (2)の化合物340mgを用

(186) 02-220338 (P2002-220338A)

い、実施例118の(2)に準じて反応を行い、目的物252mgを得た。

【1447】(4) (3)の化合物252mgを用い、実施例610に準じてジアステレオマーの混合物86mgを得た。このものについて実施例549と同様の方法により分割を行い、表題化合物を20mg及びジアステレオマーである実施例648の化合物を17mg得た。

mass: 381 (M+1) ⁺.

【1448】実施例648

実施例648の化合物は、実施例647の化合物とともに得られた。

mass: 381 (M+1) ⁺.

【1449】実施例649

(1) グリコール酸エチルエステル及び臭化ベンジルを用い、実施例548の(1)及び(2)に準じて目的物を合成した。

【1450】(2) (1)の化合物1.31mg、水素化ナトリウム271mg、ヨウ化メチル421μl及びジメチルホルムアミド30mlの混合物を0°Cで60分攪拌した。反応後通常の後処理を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーベルC-200、クロロホルム-メタノール(99:1~98:2))で精製し、目的物593mgを得た。

【1451】(3) (2)の化合物593mgを用い、実施例118の(2)に準じて目的物535mgを得た。

【1452】(4) (3)の化合物を用い、実施例548の(5)、続いて実施例84の(1)に準じて目的物176mgを得た。

【1453】(5) (4)の化合物30mg及び2-アミノインダン100mgを用い、実施例549の(2)に準じて表題化合物を31mg、実施例650の化合物を11mg及び実施例651の化合物を12mg得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 93-1. 10 (1H, m), 2. 24-2. 38 (2H, m), 2. 52-2. 63 (1H, m), 2. 67 (1H, d, J=6. 6Hz), 2. 72 (1H, d, J=6. 6Hz), 3. 02 (1H, d, J=7. 0Hz), 3. 08 (1H, d, J=7. 0Hz), 3. 28-3. 58 (3H, m), 3. 72 (3H, s), 3. 74 (2H, s), 4. 71-4. 80 (1H, m), 6. 08 (1H, s), 7. 06-7. 18 (4H, m), 7. 26 (1H, d, J=7. 4Hz), 7. 43 (1H, dd, J=7. 4, 7. 9Hz), 8. 26 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 43 (1H, s).

mass: 457 (M+1) ⁺.

【1454】実施例650

実施例650の化合物は、実施例649の化合物の副生成物として得られた。mass: 386 (M+1) ⁺.

【1455】実施例651

実施例651の化合物は、実施例649の化合物の副生成物として得られた。mass: 342 (M+1) ⁺.

【1456】実施例652-656

実施例652ないし実施例656の化合物は、実施例649に準じて製造した。

実施例652

mass: 487 (M+1) ⁺.

【1457】実施例653

mass: 475 (M+1) ⁺.

【1458】実施例654

mass: 535, 537 (M+1) ⁺.

【1459】実施例655

mass: 491 (M+1) ⁺.

【1460】実施例656

mass: 491 (M+1) ⁺.

【1461】実施例657-687

実施例657ないし実施例687の化合物は、実施例549の(2)に準じて製造した。

実施例657

mass: 383 (M+1) ⁺.

【1462】実施例658

mass: 409 (M+1) ⁺.

【1463】実施例659

mass: 417 (M+1) ⁺.

【1464】実施例660

mass: 369 (M+1) ⁺.

【1465】実施例661

mass: 369 (M+1) ⁺.

【1466】実施例662

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 95-1. 12 (1H, m), 1. 36 (9H, s), 2. 22-2. 38 (2H, m), 2. 62-2. 75 (1H, m), 3. 23-3. 37 (1H, m), 3. 42-3. 60 (1H, m), 4. 10 (2H, m), 4. 79 (1H, dd, J=5. 9, 10Hz), 6. 47 (1H, s), 7. 29 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 45 (1H, t, J=7. 3Hz), 8. 22 (1H, d, J=7. 3Hz), 9. 09 (3H, br), 9. 91 (1H, s).

mass: 383 (M+1) ⁺.

【1467】実施例663

mass: 355 (M+1) ⁺.

【1468】実施例664

mass: 395 (M+1) ⁺.

【1469】実施例665

mass: 381 (M+1) ⁺.

【1470】実施例666

(187) 02-220338 (P2002-220338A)

mass: 341 (M+1)⁺.

【1471】実施例667

mass: 324 (M+1)⁺.

【1472】実施例668

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 90-1. 20 (1H, m), 1. 20-2. 00 (8H, m), 2. 20-2. 70 (4H, m), 3. 00-3. 40 (1H, m), 3. 40-3. 60 (1H, m), 3. 74 (2H, m), 4. 69 (1H, m), 7. 25 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 41 (1H, t, J=7. 9Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 44 (1H, br), 12. 2 (1H, br).

mass: 395 (M+1)⁺.

【1473】実施例669

mass: 383 (M+1)⁺.

【1474】実施例670

mass: 397 (M+1)⁺.

【1475】実施例671

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0. 70-0. 95 (6H, m), 0. 95-1. 15 (1H, m), 1. 15-1. 50 (8H, m), 2. 10-2. 70 (4H, m), 3. 10-3. 40 (1H, m), 3. 40-3. 60 (1H, m), 3. 66 (2H, s), 4. 70 (1H, dd, J=6. 0, 11Hz), 6. 01 (1H, br), 7. 27 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 43 (1H, t, J=7. 9Hz), 8. 27 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 40 (1H, s), 12. 1 (1H, br).

mass: 425 (M+1)⁺.

【1476】実施例672

mass: 425 (M+1)⁺.

【1477】実施例673

mass: 439 (M+1)⁺.

【1478】実施例674

mass: 411 (M+1)⁺.

【1479】実施例675

mass: 397 (M+1)⁺.

【1480】実施例676

mass: 411 (M+1)⁺.

【1481】実施例677

mass: 445 (M+1)⁺.

【1482】実施例678

mass: 445 (M+1)⁺.

【1483】実施例679

mass: 445 (M+1)⁺.

【1484】実施例680

mass: 481 (M+1)⁺.

【1485】実施例681

mass: 481 (M+1)⁺.

【1486】実施例682

mass: 437 (M+1)⁺.

【1487】実施例683

mass: 468 (M+1)⁺.

【1488】実施例684

mass: 489 (M+1)⁺.

【1489】実施例685

mass: 484 (M+1)⁺.

【1490】実施例686

mass: 459 (M+1)⁺.

【1491】実施例687

mass: 399 (M+1)⁺.

【1492】実施例688

(1) 2-アミノインダンの塩酸塩1. 93g、臭素5. 0m1及び酢酸30m1を加えて50°Cで3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム50m1に溶解した。ここへ(Boc)₂O 4m1及びトリエチルアミン15m1を加え、原料が消失するまで攪拌した。反応液を1N塩酸で洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーベルC-200)で精製し、目的物1. 38gを得た。

【1493】(2) (1)の化合物1. 38gを用い、実施例599の(3)に準じて目的物553mgを得た。

【1494】(3) (2)の化合物14g、プロモ酢酸エチル5. 85m1、トリエチルアミン14. 7m1及びトルエン100m1の混合物を室温で1晩攪拌した。反応液をエーテル-酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をクロロホルム150m1に溶解し、(Boc)₂O 12. 6m1加えて原料が消失するまで室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーベルC-200、ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物11. 68gを得た。

【1495】(4) (3)の化合物10. 13gを用い、実施例548の(2)に準じて目的物1. 95gを得た。

【1496】(5) 3-ヒドロキシ-2-ブタノンを用いて実施例533の(1)から(3)に準じて合成したアミン及び(4)の化合物を用い、実施例118の(2)に準じてウレア体を得た。

【1497】(6) (5)の化合物を4N塩酸-ジオキサンで処理してBoc保護基を除去し、表題化合物を得た。

mass: 551, 553 (M+1)⁺.

【1498】実施例689-690

実施例689及び実施例690の化合物は、実施例688に準じて製造した。

実施例689

¹H-NMR (DMSO-d₆)

(188) 02-220338 (P2002-220338A)

0. 78-1. 20 (7H, m), 2. 24-2. 78 (4H, m), 2. 89-3. 10 (2H, m), 3. 40-3. 59 (1H, m), 3. 72 (2H, s), 4. 10-4. 22 (1H, m), 4. 78 (1H, s), 6. 10 (1H, brs), 7. 27 (1H, d, J=6. 5Hz), 7. 29 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 35 (1H, d, J=6. 5Hz), 7. 40 (1H, s), 7. 48 (1H, dd, J=7. 7, 8. 5Hz), 8. 32 (1H, d, J=8. 5Hz), 9. 55 (1H, s), 12. 1 (1H, brs).
 mass: 565, 567 (M+1)+.

【1499】実施例690.
 mass: 551, 553 (M+1)+.

【1500】実施例691-692.
 実施例691及び実施例692の化合物は、実施例693に準じて製造した。

実施例691.
 mass: 548 (M+1)+.

【1501】実施例692.
 mass: 474 (M+1)+.

【1502】実施例693.
 (1) 実施例120の化合物54mg、トランス-1, 4-ジアミノシクロヘキサンのモノBoc保護体(トランス-1, 4-ジアミノシクロヘキサン、(Boc)₂O及びクロロホルムを用い、通常の方法に従い合成した)56mgを用い、実施例409の(1)に準じて目的物61mgを得た。

【1503】(2) (1)の化合物61mgを用い、実施例548の(2)に準じて目的物37mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)
 0. 98-1. 20 (1H, m), 1. 48-1. 53 (4H, m), 1. 88-2. 09 (4H, m), 2. 26-2. 43 (2H, m), 2. 63-2. 71 (1H, m), 2. 90-3. 08 (1H, m), 3. 23-3. 83 (3H, m), 4. 74-4. 85 (1H, m), 6. 71 (1H, s), 7. 26 (1H, d, J=7. 4Hz), 7. 44 (1H, dd, J=7. 4, 7. 9Hz), 7. 54 (1H, dd, J=7. 7, 8. 3Hz), 7. 80 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 88 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 02-8. 13 (2H, br), 8. 23 (1H, s), 8. 26 (1H, d, J=6. 6Hz), 8. 48 (1H, d, J=7. 9Hz), 9. 20-9. 40 (1H, br), 9. 84 (1H, s).
 mass: 514 (M+1)+.

【1504】実施例694-700.
 実施例694ないし実施例700の化合物は、実施例693に準じて製造した。

実施例694.

mass: 490 (M+1)+.

【1505】実施例695.

mass: 514 (M+1)+.

【1506】実施例696.

mass: 514 (M+1)+.

【1507】実施例697.

mass: 560 (M+1)+.

【1508】実施例698.

mass: 527 (M+1)+.

【1509】実施例699.

mass: 536 (M+1)+.

【1510】実施例700.

mass: 528 (M+1)+.

【1511】実施例701.

実施例703の化合物を100mg用い、実施例118の(4)に準じて表題化合物69mgを得た。

mass: 298 (M+1)+.

【1512】実施例702.

(1) 3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールを用い、実施例703に準じて目的物を得た。

【1513】(2) (1)の化合物300mgを用い、実施例118の(4)に準じて表題化合物を得た。

mass: 370 (M+1)+.

【1514】実施例703.

(1) 3-アミノピラゾール3. 00g、臭化ベンジル5. 60g、水素化ナトリウム1. 72g及びジメチルホルムアミド30mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-200、ヘキサン-酢酸エチル(3:1~1:1)にて精製し、目的物を2. 87gを得た。

【1515】(2) (1)の化合物2. 89gを用い、実施例118の(2)に準じて表題化合物989mgを得た。

mass: 388 (M+1)+.

【1516】実施例704.

(1) 実施例702の(1)の化合物300mgのテトラヒドロフラン(20ml)溶液を0°Cに冷却し、水素化リチウムアルミニウム30mgを加え30分攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコールC-200、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:2)にて精製し、表題化合物248mgを得た。

mass: 418 (M+1)+.

【1517】実施例705.

3-アミノ-1-メチルピラゾール100mgを用い、

(189) 02-220338 (P2002-220338A)

実施例118の(2)に準じて表題化合物196mgを得た。

mass: 312 (M+1)⁺.

【1518】実施例706.

(1) 参考例3の化合物280mgのクロロホルム(5ml)溶液に塩素ガスを吹き込み、生成した沪取した。このものを水酸化ナトリウム水溶液及びクロロホルムの混合物に溶解し、有機層を分離して濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(80:1))で精製し、N-アルキル体(A)を6mg及びO-アルキル体(B)を20mgを得た。

【1519】(2) (1)-Aの化合物42mgを用い実施例1に準じて表題化合物である白色結晶を得た。

mass: 343 (M+1)⁺.

【1520】実施例707.

(1) 参考例3の化合物2.02gのクロロホルム溶液を-20℃に冷却し、臭素1.16mlを加え、10分攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を沪取した。このものを水酸化ナトリウム水溶液及びクロロホルムの混合物に溶解し、有機層を分離して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(99:1))にて精製し、モノプロモ体(A)を1.30g及びジプロモ体(B)を1.14gを得た。

【1521】(2) (1)-Aの化合物1.03gを用い、実施例1に準じて表題化合物1.24gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

0.98-1.14 (1H, m), 2.22-2.40 (2H, m), 2.43-2.60 (1H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 4.73-4.80 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=7.2, 12Hz), 7.26 (1H, d, J=8.7Hz), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.79 (1H, ddd, J=2.1, 8.7, 12Hz), 8.30 (1H, dd, J=2.1, 7.2Hz), 8.26 (1H, d, J=8.4Hz), 10.0 (1H, s), 11.3 (1H, s). mass: 387, 389 (M+1)⁺.

【1522】実施例708.

実施例707の(1)-Bの化合物を用い、実施例1に準じて表題化合物を得た。

mass: 467, 469 (M+1)⁺.

【1523】実施例709.

実施例706の(1)-Bの化合物37mgを用い実施例1に準じて表題化合物を得た。

mass: 378 (M+1)⁺.

【1524】実施例710.

(1) 4-ニトロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-オン 1,1,-ジオキシド100mg及び2-ブ

ロパノール67μlを用い、実施例56に準じて2種の化合物の混合物として淡黄色固体121mgを得た。

【1525】(2) (1)の混合物30mgを用い、参考例3に準じて反応を行った。粗生成物をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(80:1))で精製し、N-アルキル体(A)を6mg及びO-アルキル体(B)を20mgを得た。

【1526】(3) (2)-Aの化合物6mgを用い、実施例1に準じて表題化合物である白色固体2mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

1.65 (6H, d, J=7.8Hz), 4.55 (1H, dq, J=7.8, 7.8Hz), 6.95 (1H, d, J=7.8Hz), 7.04 (1H, t, J=6.3Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.61 (1H, br), 7.66-7.78 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=5.7Hz), 9.00 (1H, d, J=8.4Hz), 13.1 (1H, br).

mass: 361 (M+1)⁺.

【1527】実施例711.

実施例710の(2)-Bの化合物75mgを用い、実施例1に準じて表題化合物である淡黄色固体93mgを得た。

¹H-NMR (CDC1₃)

1.45 (6H, d, J=6Hz), 5.49 (1H, dq, J=6, 6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.1Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.59-7.75 (3H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=9.3Hz), 11.8 (1H, br).

mass: 361 (M+1)⁺.

【1528】実施例712-713.

実施例712ないし実施例713の化合物は、実施例710及び実施例711に準じて製造した。

実施例712.

mass: 387 (M+1)⁺.

【1529】実施例713.

mass: 387 (M+1)⁺.

【1530】実施例714.

実施例711の化合物55mgをテトラヒドロフラン4mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム17mgを加えて室温で30分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、沪過、沪液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(80:1))で精製し、表題化合物である白色固体5mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

4.41 (2H, br), 7.04 (1H, t, J=6

(190) 02-220338 (P2002-220338A)

Hz), 7.40 (1H, d, J=7.2Hz), 7.47 (1H, d, J=8.1Hz), 7.56 (1H, t, J=8.1Hz), 7.75-7.87 (2H, m), 8.25-8.33 (2H, m), 9.84 (1H, s), 10.9 (1H, br).
mass: 305 (M+1)⁺.

【1531】実施例715.

実施例714の化合物を5mg及び2-プロパノール7μlを用い、実施例56に準じて、表題化合物である白色固体3mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.46 (3H, t, J=7.2Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2Hz), 4.94 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.1Hz), 7.04 (1H, t, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=6.9Hz), 7.61 (1H, t, J=8.1Hz), 7.73 (1H, t, J=8.7Hz), 7.97 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=3.3Hz), 8.46 (1H, d, J=7.8Hz), 12.5 (1H, s).

mass: 377 (M+1)⁺.

【1532】

【参考例】参考例1.

9-フルオレノン-4-カルボン酸10.0g (44.6mmol)、塩化チオニル50mlおよびジメチルホルムアミド1mlの混合物を1時間還流した。反応液を濃縮し目的とする酸塩化物を黄色固体として得た。このものは精製せずに次の反応を行った。

【1533】アジ化ナトリウム4.06g (62.5mmol)を水50mlに溶解し氷冷したところへ、上記酸塩化物をテトラヒドロフラン200mlに懸濁させたものを一気に加え、同温度で反応液を1時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン-酢酸エチル(10:1)で抽出し、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。沪液を濃縮し、析出した結晶を沪過して目的化合物を10.3g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.29-7.43 (2H, m), 7.56 (1H, dt, J=7.7Hz, 1.3Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.3Hz, 1.3Hz), 8.02 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.2Hz), 8.43 (1H, d, J=7.9Hz).
mass: 250 (M+1)⁺.

【1534】参考例2.

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸2g (10.0mmol)と塩化チオニル (30ml)を室温にて混合し、4-ジメチルアミノビリジン122mg (1.00mmol)を加え、反応液を12時間還流した。反応液を濃縮し酸クロライドの粗生成物を得た。ビロール3.5ml (50.0mmol)とトリエチルアミン

7.0ml (50.0mmol)の塩化メチレン (80ml)溶液に上記酸クロライドを室温にて加え、反応液を同温度にて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後沪過、濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:0~7:3)にて精製し、黄色油状物2.43gを得た。

【1535】(2) (1)で得られた黄色油状物2.40g (9.60mmol)のジメチルアセトアミド (180ml)溶液に酢酸カリウム1.80g (19.2mmol)を加えて系内を窒素で置換した。ここへテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム1.10g (0.960mmol)を室温で加え130°Cで反応液を1晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-エーテル (1:2)で希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後沪過、濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-クロロホルム、1:0~1:1)で精製し褐色固体の化合物2.24gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.34 (1H, t, J=3.2Hz), 7.10 (1H, dd, J=3.3Hz, 0.85Hz), 7.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.3Hz, 7.3Hz), 7.94 (1H, dd, J=7.3Hz, 1.0Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.5Hz, 1.0Hz).

【1536】参考例3.

参考例2の化合物2.24gのメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 80ml溶液に10%パラジウム炭素触媒0.200gを室温で加え、反応液を水素気流下、室温にて12時間攪拌した。不溶物をセライト沪過し、沪液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、1:0~98:2~95:5)にて精製し、褐色固体の化合物(参考例3の化合物)1.03gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80-0.93 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=10Hz, 5.5Hz), 5.34 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.9Hz), 6.76 (1H, d, J=7.4Hz), 7.11 (1H, t, J=7.6Hz).

【1537】参考例4.

(1) 窒素気流下、エタノール (90ml)を氷冷したところへナトリウム500mg (22mmol)を加え、反応液を室温で50分攪拌した。反応液を氷冷し、4-[2-[[[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]エチル]-2-ビリジンカルボニトリル45g (120mmol)のエタノール (150ml)溶液を15分かけて加え、反応液を室温に戻して4

(191) 02-220338 (P2002-220338A)

時間攪拌した。反応液に氷冷下1N塩酸120m1(120mmol)を加えて酸性にした後、さらに同温度で反応液に水50m1を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1N水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過、濃縮し褐色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、2:1~1:1)にて精製し、黄色オイル4.2gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.00(9H, s), 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 2.89(2H, t, J=6.3Hz), 3.90(2H, t, J=6.3Hz), 4.49(2H, q, J=7.0Hz), 7.28(1H, d, J=4.9Hz), 7.32-7.45(6H, m), 7.55(4H, dd), 7.99(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.6Hz).

【1538】参考例5

(1) 参考例4の化合物13g(32mmol)のメタノール(200m1)溶液にヒドラジン1水和物7.8m1(160mmol)を室温にて加え、反応液を同温度で19時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮し黄色オイル1.4gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【1539】(2) (1)で得られた化合物のクロロホルム(100m1)溶液を氷冷し、1N塩酸9.7m1(9.7mmol)および亜硫酸ナトリウム4.5g(6.5mmol)を加え、同温度で反応液を40分攪拌した。反応液にクロロホルムを加え有機層を分離、硫酸マグネシウム乾燥後沪過、沪液を濃縮し黄色オイル1.4gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【1540】(3) (2)で得られた化合物1.4g(3.2mmol)のテトラヒドロフラン(200m1)溶液に参考例3の化合物2.00g(10.6mmol)を室温にて加え、反応液を95°Cで2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1~1:2)にて精製し、淡黄色結晶8.0gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.01(9H, s), 1.22-1.37(1H, m), 2.33-2.47(2H, m), 2.58-2.65(1H, m), 2.81(2H, t, J=6.3Hz), 3.45(1H, t, J=10Hz), 3.78(1H, dt), 3.90(2H, t, J=6.3Hz), 4.80(1H, dd), 6.53(1H, s), 6.82(1H, d, J=5.2Hz), 7.30-7.47(8H, m), 7.53-7.58(5H, m), 8.07(1H, d, J=4.2Hz), 8.32(1H, d, J=7.3Hz), 12.0(1H, s).

【1541】参考例6

参考例5の化合物8.0g(14mmol)をクロロホルム50m1に溶解したところヘパラホルムアルデヒド71.44g(2.38mol)とtert-ブチルアミン250m1(2.38mol)を室温で攪拌して調製したイミン50m1および濃硫酸1滴を加え、反応液を95°Cで3日間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、3:1~1:1~1:2)にて精製し、無色粉末7.0gを得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 0.98(9H, s), 0.98-1.02(1H, m), 1.28(9H, s), 2.20-2.35(3H, m), 2.80(2H, t, J=6.0Hz), 3.33-3.42(1H, m), 3.64-3.73(1H, m), 3.86(2H, t, J=7.2Hz), 4.67(1H, d, J=12Hz), 4.73-4.80(1H, m), 4.85(1H, d, J=8.8Hz), 5.05-5.15(1H, br), 5.43-5.52(1H, br), 6.86(1H, d, J=5.6Hz), 7.30-7.41(6H, m), 7.49(1H, dd), 7.54-7.60(5H, m), 7.76(2H, d, J=12Hz), 8.23(1H, d, J=4.8Hz).

【1542】参考例7

参考例6の化合物2.00gをテトラヒドロフラン(20m1)に溶解し、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)3.50m1(3.50mmol)を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥沪過した。沪液を濃縮し析出した結晶を沪取した。沪液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:2~0:1~クロロホルム-メタノール、50:1)にて精製した。先に沪取した結晶と合わせて目的化合物を700mg得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.2-1.35(1H, m), 1.30(9H, s), 2.20-2.40(3H, m), 2.83(2H, t, J=6.6Hz), 3.33-3.45(1H, m), 3.61-3.74(1H, m), 3.78(2H, t, J=6.6Hz), 4.64-4.89(3H, m), 5.07-5.20(1H, m), 5.42-5.55(1H, m), 6.91(1H, d, J=5.3Hz), 7.45-7.59(2H, m), 7.74-7.81(2H, m), 8.28(1H, d, J=5.3Hz).

【1543】参考例8

(1) 参考例7の化合物190mgをクロロホルム2m1に溶解しトリフェニルホスフィン146mg(0.56mmol)、ジフェニルリン酸アジド0.12m1

(192) 02-220338 (P2002-220338A)

(0.56 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(40%) 0.24 ml (0.55 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で15時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、19:1)で精製し、淡黄色不定形物 130 mgを得た。

【1544】(2) (1) で得られた化合物 130 mg をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1) 2 ml に溶解し、室温で 10% パラジウム炭素触媒 130 mg を加え水素気流下、反応液を同温度で2時間攪拌した。不溶物をセライトで沪過し沪液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、19:1) で精製し表題化合物を淡黄色油状物として 32 mg および実施例 109 の化合物 80 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.23-1.35 (1H, m), 1.29 (9H, s), 2.21-2.41 (3H, m), 2.89 (2H, brt), 3.00 (2H, brt), 3.34-3.41 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.65 (1H, d, *J*=12Hz), 4.73-4.80 (1H, m), 4.83 (1H, d, *J*=12Hz), 5.00-5.20 (1H, br), 5.40-5.50 (1H, br), 6.81 (1H, d, *J*=5.6 Hz), 7.50 (2H, t), 7.71 (2H, d, *J*=8.8Hz), 8.26 (1H, d, *J*=5.6 Hz)。

【1545】参考例9

実施例 81 の化合物 800 mg をビリジン 25 ml に溶解し、室温にて塩化メタンスルホン酸 0.263 ml (3.40 mmol) を加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。不溶物を沪過し沪液を濃縮した。残渣をジメチルホルムアミドに溶解し、室温にてアジ化ナトリウム 295 mg (4.54 mmol) を加え、反応液を 80 °C で 30 分攪拌した。反応液を室温に戻して水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、沪過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:2~1:4) にて精製し目的物 265 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.37 (1H, m), 2.33-2.51 (2H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.90 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.46 (1H, dt, *J*=10 Hz, 3.2 Hz), 3.61 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.77 (1H, q), 4.77-4.84 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, *J*=6.4 Hz), 7.50 (1H, t, *J*=8.0 Hz), 7.57 (1H, d, *J*=4.8 Hz), 8.17 (1H, d, *J*=4.8 Hz), 8.34 (1

H, d, *J*=7.2 Hz), 8.76 (1H, s)。

【1546】参考例10

(1) p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 5.00 g (22.6 mmol) のクロロホルム (50 ml) 溶液を氷冷したところへ、トリエチルアミン 4.72 ml (33.8 mmol) および 2,4-ジメトキシベンジルアミン 5.05 g (30.1 mmol) を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて 1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後沪過し、沪液を濃縮した。このものは精製を行わずに次の反応を行った。

【1547】(2) (1) で得られた化合物 1.12 g と参考例 7 の化合物 1.00 g をクロロホルム 10 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 758 mg (2.89 mmol) とジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(40%) 1.26 ml (2.89 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:2~1:4) で精製し黄色不定型物 1.54 g を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.40 (1H, m), 1.30 (9H, s), 2.20-2.43 (3H, m), 2.74 (2H, t, *J*=7.6 Hz), 3.33-3.45 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.66 (1H, d, *J*=12 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 4.84 (1H, d, *J*=12 Hz), 6.29 (1H, d, *J*=4.0 Hz), 6.40 (1H, dd, *J*=8.0 Hz, 4.0), 6.73 (1H, d, *J*=4.0 Hz), 7.16 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.43-7.57 (3H, m), 7.67 (2H, t), 7.77 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.80 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 8.19-8.22 (3H, m)。

【1548】参考例11

参考例 10 の化合物 750 mg をジメチルホルムアミド 7.5 ml に溶解し、室温にて炭酸ナトリウム 290 mg (2.74 mmol) とチオフェノール 0.120 ml (1.17 mmol) を反応液に加え、さらに反応液を室温で4日間攪拌した。不溶物を沪過し沪液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、50:1~9:1~4:1) にて精製し淡黄色不定型物を 350 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (10H, s), 2.10-2.37 (3H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 3.73-3.77 (9H, m), 4.67 (1H, d, *J*=9.6 Hz), 4.77 (1H, dd),

(193) 02-220338 (P2002-220338A)

4. 85 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5. 05–5. 15 (1H, br), 5. 40–5. 50 (1H, br), 6. 39 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6. 87 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7. 09 (1H, dd), 7. 47–7. 57 (2H, m), 7. 75 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8. 25 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).

【1549】

【製剤化例】以下に本発明の化合物の製剤化例を示すが、本発明の化合物の製剤化は、本製剤化例に限定されるものではない。

【1550】製剤化例1

実施例131の化合物 45 (部)

重質酸化マグネシウム 15

乳糖 75

を均一に混合して $350\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

【1551】製剤化例2

実施例131の化合物 45 (部)

澱粉 15

乳糖 16

結晶性セルロース 21

ポリビニルアルコール 3

蒸留水 30

を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別

して $1410\sim177\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とした。

【1552】製剤化例3

製剤化例2と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 4 部を加えて圧縮成形し、直径 10 mm の錠剤を作製した。

【1553】製剤化例4

製剤化例2の方法で得られた顆粒剤の 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

【1554】製剤化例5

実施例131の化合物 0.6 (部)

非イオン系界面活性剤 2.4

生理的食塩水 97

を加温混合してからアンプルに入れ、滅菌を行って注射剤を作製した。

【1555】

【発明の効果】本発明によれば、本発明に係る活性成分の化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする Cdk4 及び／又は Cdk6 阻害剤等を提供することができる。

本発明によれば、本発明の組成物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする新規 Cdk4 及び／又は Cdk6 阻害剤等を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 61 K	31/426	A 61 K 31/426	4C072
	31/428	31/428	4C086
	31/437	31/437	
	31/4375	31/4375	
	31/44	31/44	
	31/4409	31/4409	
	31/4427	31/4427	
	31/4439	31/4439	
	31/444	31/444	
	31/4523	31/4523	
	31/454	31/454	
	31/496	31/496	
	31/4965	31/4965	
	31/505	31/505	
	31/506	31/506	
	31/5365	31/5365	
	31/5377	31/5377	
	31/553	31/553	
	31/695	31/695	

(194) 02-220338 (P2002-220338A)

A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00
43/00	1 1 1	43/00
C 0 7 D 453/02		C 0 7 D 453/02
// C 0 7 D 213/75		213/75
213/79		213/79
213/80		213/80
213/82		213/82
231/38		231/38
231/52		231/52
239/42		239/42
241/20		241/20
277/48		277/48
277/82		277/82
405/12		405/12
409/12		409/12
417/12		417/12
487/04	1 3 7	487/04
498/04	1 0 3	498/04
	1 1 6	498/10
498/10		519/00
519/00	3 0 1	
	3 1 1	498/04
		1 1 2 Q

(72)発明者 高橋 郁子
 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
 式会社つくば研究所内

F ターム(参考) 4C033 AD08 AD15 AD20 AE14 AE20
 4C050 AA01 BB04 CC04 EE01 FF05
 FF10 GG01 HH04
 4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA52
 BA53 BA58 BB02 BB17 CA02
 CA06 CA08 CA16 CA42 CA51
 CA52 CA57 CA58 CB02 DA01
 DA06 DA13 DA52 DB02 EA01
 4C063 AA01 BB09 CC62 CC73 CC97
 DD12 EE01
 4C064 AA06 CC01 DD01 EE06 FF01
 GG20
 4C072 AA01 AA04 AA06 BB02 BB06
 BB07 CC01 CC11 EE03 EE06
 EE09 FF03 GG07 GG08 HH02
 HH07 MM01 MM02 UU01
 4C086 AA01 BC17 BC36 BC42 BC48
 BC50 BC80 BC82 BC84 CB03
 CB09 CB22 FA05 GA07 GA08
 GA10 MA01 MA04 NA05 NA14
 ZB26 ZC20